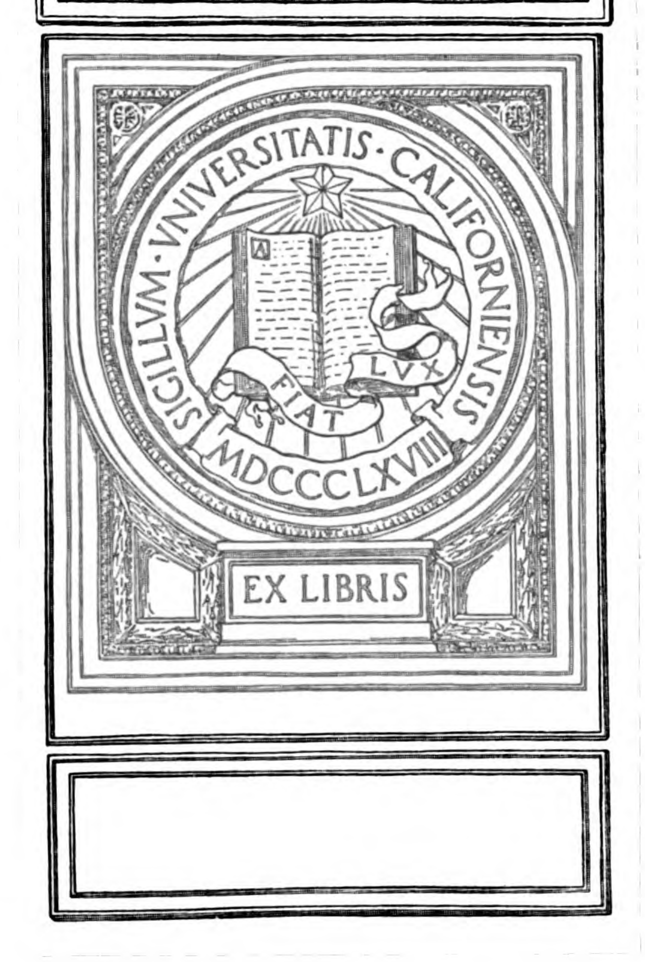

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFECTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

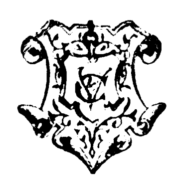
DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONS-KRANKHEITEN ZU BERLIN,

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

VIERZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND VIER TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1902.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.





[Aus dem hygienischen Institut in Bonn.]

Die Agglutination bei gemischter Infection und die Diagnose der letzteren.

Von

Dr. **A. Castellani,**
Assistenten der medicinischen Klinik in Florenz.

Besonders nach den Untersuchungen von Vincent über Mischinfectionen bei Typhus sind die Beobachtungen über gemischte Infectionen immer zahlreicher geworden. Es dürfte daher nicht uninteressant sein — auch vom praktischen Standpunkte aus — festzustellen, wie in solchen Fällen die Agglutination verläuft. Erschöpfende experimentelle Untersuchungen über dieses Thema fehlen; nur in einer nachgelassenen Arbeit des verstorbenen Wolf, welche von Levy und Bruns veröffentlicht worden ist, wird diese Frage kurz berührt. Levy und Bruns berichten, dass Wolf in einer ersten Versuchsreihe Meerschweinchen ausser einer Typhusbouilloncultur einmal Streptokokken, dann Proteus, endlich Coli injicirte; in einer zweiten Reihe liess er Typhus je ein Mal und Streptokokken, Proteus und Coli zusammen in ein und derselben Bouilloncultur wachsen, und verwandte dann zur Immunisirung diese Mischculturen. Seine Resultate waren bei Anstellung der Agglutinationsprobe für Typhus immer positiv, desgleichen für den begleitenden Bac. coli oder Proteus, und er glaubte sich dadurch zu der Schlussfolgerung berechtigt, dass es unter Umständen gelingt, das Bestehen einer Mischinfection durch die Gruber'sche Reaction nachzuweisen, dass dieselbe also auch für solche Fälle einen grossen diagnostischen Werth besitzt.

Leider ist die vollständige und specielle Arbeit Wolf's nicht veröffentlicht worden, so dass, wenn wir auch wissen, dass das Serum eines Thieres, welches mit verschiedenen Mikroorganismen injicirt worden ist, Agglutinationsvermögen für alle annimmt, über Intensität und Dauer

dieser Vermögen nichts bekannt ist: So zum Beispiel: wird das Blut eines mit dem Typhusbacillus und dem B. coli injicirten Thieres für den ersteren den gleichen Grad des Agglutinationsvermögens erlangen, als wenn es nur mit Typhusbacillen injicirt worden wäre, und entsprechend für den B. coli, als sei es nur mit diesem injicirt worden? Werden Beginn und Dauer jenes Vermögens sich in gleicher Weise verhalten? Und wie wird sich unter solchen Umständen die Agglutination bei einem Thiere verhalten, bei welchem die Mischinfection nicht zu gleicher Zeit hervorgerufen worden ist, sondern es sich um eine innere und secundäre Infection handelt?

Für meine Untersuchungen habe ich in der Regel Kaninchen benutzt, denen ich einige Cubikcentimeter (3 bis 5) Bouilloncultur verschiedener Mikroorganismen injicirte, und zwar entweder gleichzeitig, oder aber in wechselnden Zwischenräumen. Ich injicirte nie Mischculturen, sondern stets Reinculturen der betreffenden Mikroorganismen und zwar an verschiedenen Körperstellen. Stets wurden lebende Kulturen in Anwendung gebracht. Die Bakterien, die ich gewöhnlich benutzt habe, sind der Typhusbacillus, ein Stamm des B. coli, endlich der Erreger der Pseudodysenterie (Kruse). Gleichzeitige Injectionen von mehr als drei verschiedenen Mikroorganismen ertragen die Kaninchen sehr schlecht. Die Varietät des B. coli, deren ich mich bediente, wird weder von typhösem noch von pseudodysenterischem Serum agglutinirt. Der Erreger der Pseudodysenterie wird nicht vom Serum eines Thieres beeinflusst, welches gegen den B. coli immunisirt ist, wohl aber von sehr starkem Typhusserum. So habe ich öfters gesehen, dass das Serum von einem gegen den Typhusbacillus immunisirten Thiere, mit einem Agglutinationsindex > 20000, den Bacillus der Pseudodysenterie in einer Verdünnung von 1:500 agglutinirte. Typhus-Sera mittlerer Stärke, vom Agglutinationstiter zwischen 5000 und 10000, agglutinirten nie den Bacillus der Pseudodysenterie in stärkerer Verdünnung als 1:250. Daraus geht hervor, dass man die Agglutinationsindices für den Bacillus der Pseudodysenterie — die aus den Tabellen ersichtlich sind — nicht allein dem Umstande zuschreiben kann, dass das Thier gegen den Bacillus der Pseudodysenterie immunisirt war; wahrscheinlich handelt es sich in geringem Maasse auch um eine nicht specifische Agglutination, die dem typhösen Serum zukommt. — Der B. typhi wird gar nicht von Serum solcher Thiere beeinflusst, die gegen den Bacillus der Pseudodysenterie, oder gegen den B. coli immunisirt wird.

Was das Maass des Agglutinationsvermögens anbetrifft, so notirte ich als Grenzwerth diejenige Verdünnung, bei welcher innerhalb zweier Stunden bei Zimmertemperatur noch distincte Häufchen gebildet werden. Wenn

beispielsweise in der Tabelle steht: Agglutinationsindex 10000, so heisst das, dass das Serum bis zu einer Verdünnung von 1:10000 innerhalb zweier Stunden deutlich die Bacillen agglutinirte. Trat keine Agglutination bei der Verdünnung 1:10 ein, so notirte ich 0.

Es versteht sich von selbst, dass ich mich der gebräuchlichen Vorsichtsmaassregel, frische Culturen zu benutzen, sowie um jedem Irrthum in der Deutung vorzubeugen, eines Controlpräparates stets bedient habe.

I. Mischinfectionen, hervorgerufen durch gleichzeitige Injection verschiedener Mikroorganismen.

In einer ersten Versuchsreihe habe ich gleichzeitig nur zwei verschiedene Bakterien injicirt: B. typhi und B. coli, B. typhi und B. pseudodysenteriae, B. coli und B. pseudodysenteriae. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Kaninchen, gleichzeitig injicirt mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi und 3 ccm des B. coli.

Nr. des Thieres	Agglut.-Index vor der Injection		Agglutinations-Index nach 3 Tagen		5 Tagen		7 Tagen	
	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.
1	10	20	50	40	300	100	2500	500
2	10	20	20	10	500	200	5000	1000
3	0	0	100	50	1000	100	10000	500

Nr. des Thieres	Agglutinations-Index nach 10 Tagen		15 Tagen		30 Tagen		60 Tagen		120 Tagen	
	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.
1	5000	2000	10000	1500	2000	500	250	50	40	20
2	10000	2500	10000	1000	4000	250				
3	10000	1000	5000	500						

Tabelle II.

Kaninchen, gleichzeitig injicirt mit 5 ccm lebender Bouilloncultur des B typhi und 5 ccm des Bacillus der Pseudodysenterie.

Nr. des Thieres	Agglut.-Index vor der Injection		Agglutinations-Index nach 3 Tagen		5 Tagen		7 Tagen	
	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.
4	20	80	100	100	500	250	2000	1000
5	10	20	150	50	1000	500	5000	2500

Tabelle II. (Fortsetzung.)

Nr. des Thieres	Agglutinations-Index nach 10 Tagen		15 Tagen		30 Tagen		60 Tagen		120 Tagen	
	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.
4	5000	2000	5000	1500	2500	250	1000	100	150	100
5	10000	5000	10000	2000	5000	500				

Tabelle III.

Kaninchen, gleichzeitig injicirt mit 3 ccm Bouilloncultur des B. coli und 3 ccm des Bacillus der Pseudodysenterie.

Nr. des Thieres	Agglutinations-Index vor der Injection		Agglutinations-Index nach 3 Tagen		5 Tagen	
	B. co.	B. psd.	B. co.	B. psd.	B. co.	B. psd.
6	20	10	40	100	200	400
7	10	10	50	200	400	800

Nr. des Thieres	Agglutinations-Index nach 7 Tagen		10 Tagen		15 Tagen		30 Tagen	
	B. co.	B. psd.	B. co.	B. psd.	B. co.	B. psd.	B. co.	B. psd.
6	400	1000	1500	2000	1000	2000	250	400
7	1000	2000	2000	5000	1000	1600	200	100

In den nun folgenden Tabellen führe ich diejenigen Resultate auf, welche ich erhielt, indem ich Thiere allein mit B. typhi, oder allein mit B. coli, oder endlich allein mit dem Bacillus der Pseudodysenterie impfte.

Tabelle IV.

Kaninchen, injicirt mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi.

Nr. des Thieres	Agglutinationsindex für den Typhusbacillus vor der Injection	nach 3	5	7	10	15	30	60	120 Tagen
8	20	50	500	4000	8000	10000	4000	200	50
9	0	40	250	2000	10000	10000	2500		
10	40	100	800	5000	10000	10000	2000		
11	10	10	200	1000	4000	2000			
12	10	150	1000	5000	10000				



Tabelle V.

Kaninchen, mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. coli geimpft.

Nr. des Thieres	Agglutinationsindex für den B. coli								
	vor der Injection	nach 3	5	7	10	15	30	60	120 Tagen
16	40	40	100	250	1000	1000	200	50	50
17	10	20	200	1000	2000	1500			
18	20	20	250	400	2000	2000	200		

Tabelle VI.

Kaninchen, injicirt mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des Bacillus der Pseudodysenterie.

Nr. des Thieres	Agglutinationsindex für den Bacillus der Pseudodysenterie								
	vor der Injection	nach 3	5	7	10	15	30	60	120 Tagen
13	40	80	400	2000	4000	1000	250	40	40
14	20	200	400	4000	4000	2000	100		
15	40	100	250	1000	2000	1000			

Vergleichen wir die drei ersten Tabellen mit diesen drei letzten, so finden wir, dass das Serum der Thiere, die gleichzeitig mit zweien unserer drei Bakterienculturen geimpft sind, sich bezüglich seines Agglutinationsvermögens gegenüber den Bakterien genau so verhält, als wenn das Thier nur mit der Cultur des betreffenden Bacteriums geimpft wäre.

In einer zweiten Versuchsreihe, deren Resultate in der Tabelle VII vereinigt sind, habe ich drei verschiedene Mikroorganismen gleichzeitig injicirt, nämlich den Bacillus typhi, coli und die der Pseudodysenterie.

Tabelle VII.

Kaninchen, gleichzeitig injicirt mit 3 ccm Bouilloncultur des B. typhi, 3 ccm des B. coli und 3 ccm des Bacillus der Pseudodysenterie.

Nr. des Thieres	Agglutinationsindex								
	vor der Injection			nach 3 Tagen			nach 7 Tagen		
	B. ty.	B. co.	B. psd.	B. ty.	B. co.	B. psd.	B. ty.	B. co.	B. psd.
19	0	10	20	100	50	100	1000	400	800
20	0	10	10	150	100	100	2000	200	250
21	10	20	20	40	20	40	1000	250	400



Nr. des Thieres	Agglutinationsindex nach											
	7 Tagen			10 Tagen			15 Tagen			30 Tagen		
	B. ty.	B. co.	B. psd.	B. ty.	B. co.	B. psd.	B. ty.	B. co.	B. psd.	B. ty.	B. co.	B. psd.
19	4000	1500	2000	10000	2500	5000	10000	1000	2000	5000	200	400
20	10000	1000	2000									
21												

Diese Tabelle beweist, dass das Serum einer mit B. typhi, B. coli, und B. pseudodysentericus injicirten Thieres, Agglutinationvermögen allen drei Mikroorganismen gegenüber annimmt. Der Anfang, der Grad, die Intensität sowie die Dauer der Agglutination für einen jeden derselben stimmt fast mit den bei Controlthieren gefundenen Werthen überein (Tabelle IV, V, VI), wenn diese mit der Reincultur eines einzigen der entsprechenden Mikroorganismen geimpft sind.

Ich habe versucht, gleichzeitig auch 4, 5 und 6 verschiedene Mikroorganismen zu injiciren (B. typhi, B. coli, B. pseudodysentericus, Proteus vulg., B. prodigiosus, Staphylococcus); aber die Thiere ertragen die Impfung stets äusserst schlecht, und sterben alle nach ein bis zwei Tagen, so dass die Agglutination gleich oder fast gleich Null war. Nur eines hat 5 Tage überlebt. Ich gebe die an diesem gemachten Beobachtungen wieder.

Kaninchen Nr. 27, am 29. December 1900 mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi, 3 ccm des B. coli, 3 ccm des B. pseudodysentericus, 3 ccm des B. prodigiosus injicirt.

Datum der Beobachtung	Agglutination für den B. typhi	für den B. coli	für den B. pseudodisentericus	für den B. prodigiosus	Bemerkung
Vor der Inject.	10	20	10	0	Für den B. prodigiosus war stets die sogen. filamentöse Agglutination zu beobachten.
Nach 3 Tagen	100	40	80	20	
„ 5 „	1000	400	500	100	

Das Serum dieses Kaninchens verursachte beim B. prodigiosus keine Haufenbildung in der gewöhnlichen Art, sondern eine filamentöse Agglutination: lange fädenförmige Gebilde, in mehr oder weniger grossen Gruppen angeordnet, treten auf. Diese filamentöse Agglutination war erst deutlich nach 12 bis 20 Stunden.

Das Serum eines allein nach 3 ccm B. prodigiosus injicirten Kaninchens reagirte auf diesen Bacillus in ähnlicher Weise.



Im Uebrigen habe ich auch beim B. pseudodysentericus, beim B. coli, und einige wenige Male auch beim B. typhi beobachtet, dass ein sehr stark verdünntes Serum, welches in einem Zeitraume von 2 Stunden gar nicht wirkt, in einem solchen von 12 bis 20 Stunden eine typische filamentöse Agglutination hervorzurufen vermag. Diese besondere Form der Agglutination ist von verschiedenen Autoren, Pfaundler u. A., beobachtet und eingehender von Eisenberg untersucht worden. —

Im Laufe meiner Untersuchungen habe ich auch einige Versuche über das Agglutinationsvermögen von Organen solcher Thiere angestellt, die gleichzeitig mit verschiedenen Mikroorganismen geimpft worden waren. Zur Bereitung der Extracte werden, nachdem das Thier durch Aderlass getödtet worden ist, die Organe genau gewogen, mit Glaspulver 15 Min. lang in Mörsern zerrieben, mit steriler Bouillon ($^1/_5$) emulgirt, auf 24 Stunden in den Eisschrank gestellt, dann geschüttelt und centrifugirt. Ich habe nur mit Kaninchen experimentirt, die gleichzeitig mit B. typhi, B. coli, und B. pseudodysentericus geimpft worden waren. Ohne im Einzelnen meine Beobachtungen mitzutheilen, will ich mich auf die Angabe beschränken, dass die Organextracte (Milz, Leber, Nieren, Knochenmark) dieser Thiere stets Agglutinationsvermögen für alle 3 Bakterien gezeigt haben, vor allem für den B. typhi; stets war der Milzextract wirksamer als die Extracte der anderen Organe; auf jeden Fall war — auch in den allerersten Tagen — der Agglutinationstiter der Milz weit kleiner als der des Blutserums. Diese Versuche erschüttern immer mehr die Ansicht jener Autoren (van Emden, Jatta), welche meinen, dass in den ersten Tagen die Milz reicher an Agglutininen sei als das Blut, während sie die entgegengesetzte Ansicht unterstützen (Deutsch, Verfasser), dass nämlich auch in den allerersten Tagen das Agglutinationsvermögen des Blutes grösser sei als das der Milz.

II. Die Agglutination beim Zutreten einer secundären Infection zu einer primären.

Ich habe meine Untersuchungen ausgeführt, ndem ich während des Verlaufes einer ersten Infection eine zweite hervorrief, entweder in den allerersten Tagen, oder nach einiger Zeit, wenn das Agglutinationsvermögen den Gipfel erreicht hatte, oder aber nach geraumer Zeit, wenn fast ganz und gar das Vermögen des Blutserums zu agglutiniren vorhanden war.

In einer ersten Versuchsreihe injicirte ich 5 Kaninchen mit 3 ^{ccm} lebender Bouilloncultur des B. typhi, und nach 3 Tagen, als das Agglu-



tinationsvermögen für diesen Bacillus noch recht klein war (stets < 200), impfte ich sie mit 3 ccm Bouilloncultur des B. coli. Eine zweite Serie Kaninchen wurde erst mit 3 ccm B. coli und nach 3 Tagen mit 3 ccm B. typhi injicirt.

In beiden Serien nahm das Blutserum für den B. typhi und den B. coli ein Agglutinationsvermögen an, welches fast gleich war mit Bezug auf Anfang, Intensität und Dauer demjenigen, welches sich für die Controlthiere ergab, die entsprechend nur mit B. typhi und nur mit B. coli geimpft waren.

In einer anderen Versuchsreihe impfte ich einige Kaninchen mit 3 ccm. des B. typhi, und nach 10 Tagen, als die Agglutination für den B. typhi ihren Höhepunkt erreicht hatte (8 bis 10000), injicirte ich einige mit 3 ccm B. coli, andere nach 3 ccm B. pseudodysentericus. Gleicherweise wurden Thiere, die mit B. coli injicirt worden waren, nach 10 Tagen mit B. typhi geimpft. Die Resultate stimmten recht schlecht überein, wie aus den folgenden Tabellen hervorgeht.

Tabelle VIII.

Kaninchen, mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi und nach 10 Tagen mit 3 ccm des B. coli geimpft.

Dauer der Beobachtung	Kaninchen Nr. 22		Kaninchen Nr. 23		Kaninchen Nr. 24		Kaninchen Nr. 25		Kaninchen Nr. 26	
	Agglutination des									
	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.	B. ty.	B. co.
Ein Tag vor der Impfung des B. coli	10000	20	8000	10	10000	20	10000	40	8000	10
3 Tage nach der Impfung des B. coli	10000	40	10000	20	8000	20	10000	40	8000	20
nach 5 Tagen	10000	100	10000	200	10000	40	8000	50	5000	20
„ 10 „	8000	2000	4000	2000	4000	200	5000	150	2500	40
„ 15 „	5000	1000	2000	1500	4000	2000	5000	200	2500	100
„ 20 „	5000	500	2000	1000	4000	1500	4000	200	2000	80
„ 30 „	5000	250					4000	40	2000	20
„ 60 „	1000	40								



Tabelle IX.

Kaninchen, mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi und nach 10 Tagen mit 3 ccm B. pseudodysentericus injicirt.

Datum der Beobachtung	Kaninchen Nr. 28		Kaninchen Nr. 29		Kaninchen Nr. 30	
	Agglutination des					
	B. typhi	B. psd.	B. typhi	B. psd.	B. typhi	B. psd.
Unmittelbar vor Impfung des B. psd.	8000	200	10000	250	10000	200
nach 3 Tagen	8000	250	10000	400	10000	200
„ 5 „	8000	400	8000	400	10000	500
„ 7 „	5000	1000	10000	400	8000	2000
„ 10 „	5000	4000	8000	500	8000	4000
„ 12 „	4000	2500	5000	400	4000	2500
„ 15 „	4000	2000	5000	500		
„ 20 „			5000	250		
„ 30 „						

Tabelle X.

Kaninchen, mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. coli und nach 10 Tagen mit 3 ccm des B. typhi injicirt.

Datum der Beobachtung	Kaninchen Nr. 31		Kaninchen Nr. 32		Kaninchen Nr. 33	
	Agglutination des					
	B. coli	B. typhi	B. coli	B. typhi	B. coli	B. typhi
Unmittelbar vor Injection des B. typhi	2000	0	2500	10	1500	0
nach 3 Tagen	2000	100	2000	200	2000	0
„ 5 „	1000	1000	2000	500	1000	0
„ 7 „	1000	10000	1000	4000	1000	40
„ 10 „	800	10000	1000	8000	800	40
„ 15 „	500	10000	500	8000	400	500
„ 20 „	200	5000	400	5000	400	400
„ 30 „					200	100

Tabelle XI.

Kaninchen, mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. pseudodysentericus, und nach 10 Tagen mit 3 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi injicirt.

Datum der Beobachtung	Kaninchen Nr. 34		Kaninchen Nr. 35		Kaninchen Nr. 36		Kaninchen Nr. 37	
	Agglutination des							
	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.	B. psd.	B. ty.
Unmittelbar vor Impfung des B. typhi	4000	10	2000	0	2500	20	5000	
nach 3 Tagen	4000	200	2000	0	2000	20	4000	250
„ 10 „	2000	4000	1500	0	1000	40	4000	1000
„ 12 „	1000	10000	1000	20	1000	40	2000	10000
„ 15 „			1500	250	800	100	1500	10000
„ 20 „			500	4000	500	2500		
„ 30 „			400	8000	250	5000		

Diese Tabellen zeigen, dass, wenn man ein Thier mit einem Mikroorganismus impft, und ihm dann nach einiger Zeit, wenn die Agglutination für diesen ihren Höhepunkt erreicht hat, einen anderen Bacillus injicirt, der Gang der Agglutination für den ersten nicht beeinflusst wird. Ausserdem nimmt das Serum auch Agglutinationsvermögen für den anderen Bacillus an: in den meisten Fällen verhält sich die Agglutination für diesen zweiten Mikroorganismus analog derjenigen, die man bei Thieren antrifft, die einzig und allein mit ihm geimpft sind; in einzelnen Fällen wird der Beginn der Agglutination verzögert (z. B. Kaninchen Nr. 35), selten tritt nur eine minimale Agglutination ein.

Schliesslich injicirte ich noch solche Thiere mit einem neuen Bacillus, welche lange vorher mit einem anderen geimpft worden waren und schon wieder fast vollständig das ursprünglich gewonnene Agglutinationsvermögen verloren hatten. Zu diesem Zwecke injicirte ich zwei Kaninchen mit B. coli, die zwei Monate vorher mit B. typhi, eines, welches 3 Monate vorher mit B. pseudodysentericus, und eines, welches einen Monat vorher gleichzeitig mit B. typhi und B. pseudodysentericus injicirt worden war. Das Serum aller dieser Kaninchen nahm für den B. coli ein Agglutinationsvermögen an, welches fast gleich war demjenigen des Serums von Thieren, die nur gegen B. coli immunisirt worden waren. Dasselbe Resultat erhielt ich für den B. typhi, wenn ich diesen solchen Thieren injicirte, die ich vor langer Zeit (30 Tagen) mit B. coli oder B. pseudodysentericus geimpft hatte.



III. Die Agglutination bei Mischinfectionen des Menschen.

Diejenige acute Infection, während welcher man klinisch am leichtesten eine zweite Infection erhalten kann, ist ohne Zweifel das typhöse Fieber. Wird nun im Falle einer zweiten Infection das Blutserum die Widal'sche Probe beibehalten? Wird das Serum Agglutinationsvermögen auch für den Erreger dieser zweiten Infection annehmen? Ich bin in der Lage, hier über einige Fälle zu berichten, welche diese Frage bejahen würden. Die Fälle, die ich hier anführe, hatte ich Gelegenheit, in der königlichen medicinischen Klinik zu Florenz zu beobachten. Die beiden ersten wurden schon veröffentlicht.[1]

I. Fall. B. A., Landfrau, wird in der Klinik untergebracht am 20. November 1898. Temperatur sehr hoch, Roseolen, Milztumor. In der dritten Woche der Krankheit gesellt sich zu diesen eine doppelseitige Parotitis und wenige Tage später eine Perichondritis am Kehlkopf. Tod am 15. December. Bei der Autopsie finden sich im unteren Ende des Dünndarmes Typhusgeschwüre, die im Wege der Heilung begriffen sind. Geschwüre an den Kehlkopfknorpeln.

Erste Untersuchung des Blutes am 25. November. Widal'sche Probe (1:40) positiv. — Es entwickelt sich keinerlei Mikroorganismus aus dem Blute.

Zweite Untersuchung des Blutes am 30. November. Widal'sche Probe (1:40) positiv. Aus dem in Bouillon eingetragenen Blute entwickelt sich in üppigster Weise ein sehr wenig virulenter Streptococcus.

In diesem Falle also blieb, obgleich zu der typhösen Infection noch eine solche mit Streptokokken kam, doch die Widal'sche Probe positiv.

II. Fall. J. G. wird am 10. Februar 1900 in die Klinik gebracht. Roseolen, vergrösserte Milz. Verlauf sehr langsam. Die Temperaturcurve verläuft mit starken Remissionen.

Erste Untersuchung des Blutes am 12. Februar. Widal'sche Probe (1:50) positiv. Aus dem in Bouillon eingebrachten Blute entwickelt sich ein wenig virulenter Streptococcus.

Zweite Untersuchung des Blutes am 18. Februar. Widal'sche Probe positiv. Aus dem Blute, welches nach der von mir gebrauchten Methode[2] in grosse Kolben voll Bouillon eingetragen wird, entwickelt sich

[1] *Riforma Medica*. 1900. Nr. 8 u. 9.

[2] Die von mir benutzte Modification der Technik, deren Zweck es ist, die Entwickelung des B. typhi aus dem Blute zu erleichtern, besteht darin, dass ich eine geringe Menge Blut in ein möglichst grosses Quantum Bouillon eintrage. Zu diesem Zweck benutze ich zu jedem Versuche 5 bis 6 Kolben, die je 300 ccm Bouillon enthalten, und in diese trage ich in verschiedener Menge (zuweilen nur wenige Tropfen) das Blut, welches (8 bis 10 ccm) aseptisch aus einer Vene vermittelst einer Tursinispritze entnommen ist, ein. Für weitere Einzelheiten verweise ich auf die



der B. typhi, welcher in einem der Kolben und zwar auf dem Grunde und den Seitenwänden desselben, zu vielen weisslichen Klümpchen agglutinirt erscheint und auf diese Weise die Bouillon fast klar lässt.

Auch dieser Fall zeigt, dass die Widal'sche Probe positiv sein kann beim Vorhandensein einer Mischinfection von B. typhi und Streptococcus.

III. Fall. A. S., Dienstmädchen, in's Krankenhaus gebracht am 20. Januar 1900, mit Diagnose: Typhöses Fieber.

Es wurden innerhalb weniger Tage vier bakteriologische Untersuchungen des Blutes vorgenommen. Die erste hatte negatives Resultat, bei der zweiten fand sich der B. typhi, bei der dritten und vierten entwickelte sich der Staphylococcus pyogenes albus. In dem grossen Kolben trübte sich die Bouillon ganz gleichförmig, während sie in den gewöhnlichen Probirgläschen, in welche ebenfalls einige Tropfen Blut eingetragen worden waren, klar blieb, da sich der Staphylococcus zu vielen weisslichen Häufchen am Grunde der Gläschen agglutinirt hatte. Die Widal'sche Probe war bei all' diesen Untersuchungen positiv. Durch Punction der Milz konnte man den B. typhi erhalten.

Dieser Fall beweist deutlich, dass bei Mischinfection von Typhusbacillen und Staphylokokken das Blut Agglutinationsvermögen, sowohl für den B. typhi als für den Staphylococcus annehmen kann.

Meine Untersuchungen stimmen mit den kürzlich von Stefanelli publicirten überein. Dieser hat bei drei mit Lungenentzündung durch Diplokokken complicirten Typhusfällen gefunden, dass das Blut ständig das Agglutinationsvermögen für den B. typhi behielt, entgegen der Meinung von Kraus, der behauptet, dass die Widal'sche Probe nicht mehr gelänge, wenn eine Lungenentzündung durch Diplokokken hinzukäme; und das auf einen Typhusfall hin, den er studirte und bei dem

---

vorläufige Mittheilung, die ich der *Accademia Media Fisica Fiorentina* am 16. Januar 1899 zukommen liess (Ref. in *Settimana Medica*, 1899, Nr. 3), und auf meine vollständige Arbeit, die in der *Riforma Medica*, 1900, Nr. 8—9 veröffentlicht wurde. Durch die von mir angewandte Methode erhielt ich den B. typhi in 12 von 14 Fällen. Trotzdem glaube ich, dass z. Th. jene günstigen Resultate dem besonderen Genius epidemicus der Epidemie zuzuschreiben sind, während deren ich meine Untersuchungen ausführte. Im Uebrigen scheint mir der Gedanke nicht unrationell zu sein, das Blut durch eine grosse Menge Bouillon zu verdünnen, weil dergestalt die bakterientödtende und agglutinirende Eigenschaft vermindert wird. Mit meiner modificirten Methode haben letzthin Auerbach und Unger (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1900, Nr. 49) den B. typhi in 3 von 10 Fällen im Blute angetroffen, und Pieraccini (*Sperimentale* 1900) in 4 von 18 Fällen. Wenn diese Resultate auch weit hinter den meinen zurückstehen, so sind sie jedenfalls weit günstiger als diejenigen, welche meine Vorgänger zu verzeichnen haben, die nämlich nie (Janowski, Seitz, Chantemesse, Widal u. s. w.) oder äusserst selten (Heinger, Tierwich u. s. w.) den B. typhi im Blute der allgemeinen Circulation fanden.



die Widal'sche Reaction, von Anfang an positiv, negativ ausfiel, als eine Dyplococcuspneumonie hinzugekommen war. Im Uebrigen sind Fälle beobachtet worden (Anzilotti), in denen man bei Typhus, der durch Pneumonie complicirt worden war, zusammen durch die Agglutinationsprobe sowohl die Betheiliguug der Typhusbacillen als die des Diplococcus diagnosticiren konnte.

Die klinischen Thatsachen scheinen also die experimentellen Untersuchungen Wolf's sowohl als die meinen zu bestätigen, das will sagen, dass bei vielfältigen Infectionen das Blut gewöhnlich Agglutinationsvermögen für den Erreger einer jeden Infection annimmt. Bei diesem Stande der Dinge erscheint es gerechtfertigt, die Gruber'sche Reaction als leichte Methode der Diagnose für mehrfache Infection zu verwenden. In Wirklichkeit gelingt das in vielen Fällen jedoch nicht, weil das Blut eines, mit einer bestimmten Infection behafteten Individuums, ausser für den Erreger eben dieser Infection, auch ein starkes Agglutinationsvermögen für andere Mikroorganismen haben kann. Es genüge, mit Bezug darauf an die Untersuchungen von Jatta zu erinnern. Dieser hat klar bewiesen, dass ein typhöses Serum starkes Agglutinationsvermögen für verschiedene Varietäten des B. coli annehmen kann; ja, er hat bei seinen Versuchen weiter gefunden, dass nämlich oft ein gewisser Parallelismus in der Agglutinationskurve existirt, d. h. dass je grösser das Agglutinationsvermögen für den B. typhi wird, es auch um so mehr für jene Varietät des B. coli wächst.

Gleicherweise kann, nach meinen Untersuchungen, das typhöse Serum starke agglutinirende Eigenschaften für einige dysenterieähnliche Bacillen (B. pseudodysentericus Kruse) haben. In entsprechender Weise habe ich beobachtet, dass auch das Dysenterieserum sehr starkes Agglutinationsvermögen einiger Varietäten des B. pseudodysentericus und des B. coli gegenüber annehmen kann. Das Serum eines für den B. dysentericus (Kruse) immunisirten Thieres, das für diesen einen Agglutinationsindex von 1000 hat, kann einzelne Varietäten des B. pseudodysentericus oder des B. coli noch in einer Verdünnung von 1:500 agglutiniren. Nebenbei bemerkt, hat das Serum der Thiere, die gegen diese Varietäten des B. pseudodysentericus oder des B. coli immunisirt sind, keinerlei nennenswerthen Einfluss auf den Bacillus der Dysenterie.

Aus diesen Thatsachen geht meines Erachtens klar hervor, dass, wenn wir beispielsweise finden, dass das Blutserum eines Typhuskranken ein starkes Agglutinationsvermögen ausser für den B. typhi auch für den B. coli hat, wir keineswegs zu dem Schlusse berechtigt sind (Stern und Biberstein haben in ähnlichen Fällen so geschlossen), dass es sich um eine Mischinfection durch B. typhi und B. coli handelt. Ja wir dürften



nicht einmal so schliessen, wenn wir fänden, dass der von uns benutzte B. coli nur sehr wenig (Varietäten des Coli, die gar nicht durch typhöses Serum agglutinirt werden, sind sehr selten) vom Serum eines anderen Typhuskranken oder vom Serum eines gegen Typhus immunisirten Thieres agglutinirt würde. In Wirklichkeit habe ich oft genug beobachtet, dass dieselbe Varietät des Coli, welche stark vom Serum eines gegen Typhus immunisirten Thieres agglutinirt wird, fast gar nicht beeinflusst wird von dem Serum eines anderen Thieres, welches gleichfalls gegen den B. typhi immunisirt ist und für diesen einen Agglutinationstiter hat, der fast gleich dem des ersten Thieres ist. Kurz, wir brauchen noch eine Methode, die uns in den Stand setzt, in solchen Fällen zu unterscheiden, ob die Agglutination, die man für den B. coli erhält, einfach dem typhösen Serum zuzuschreiben sei, oder ob es sich um eine wirkliche, specifische Agglutination handelt, die dem Umstande zuzuschreiben ist, dass auch der Coli an der Infection Theil nimmt, d. h. dass wir einer Mischinfection Seitens des B. typhi und des B. coli gegenüberstehen.

Im Folgenden habe ich versucht, eine solche Methode auszuarbeiten.

IV. Die Diagnose gemischter Infectionen mit Hülfe der Agglutinationsprobe.

Der Ausgangspunkt für meine Untersuchungen bildete die bereits bekannte Thatsache (Gruber, Hahn und Trommsdorff), dass ein typhöses Serum, in welches man wiederholt B. typhi einträgt, das Agglutinationsvermögen gegen diesen Mikroorganismus verliert. Ich beabsichtigte zu untersuchen, wie ein dergestalt behandeltes Serum sich den anderen Mikroorganismen gegenüber, die es vorher beeinflusste, verhalte.

Zunächst sind einige Worte über die anzuwendende Technik vorauszuschicken. Will man zum Beispiel ein typhöses Serum seines Agglutinationsvermögens für den B. typhi berauben, so bringt man eine bestimmte Menge dieses Serums, etwa 1 ccm oder auch $^1/_2$ ccm in ein kleines enges Probirgläschen, wie etwa solche, die man häufig zur Widal'schen Probe verwendet. Ist die Menge des zur Verfügung stehenden Serums sehr klein, so kann man dasselbe im Verhältnisse von 1:2, 1:5 mit Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung verdünnen, nur muss man diese Verdünnung bei Berechnung des Ergebnisses des Versuches berücksichtigen. Dann trägt man eine grosse Menge B. typhi ein (4 bis 8 grosse Oesen von einer Kultur auf Agar-Agar oder Gelatine), verreibt das Ganze, um eine Emulsion zu erhalten, und stellt es in den Thermostaten auf



12 Stunden. Hat das Serum dann noch nicht sein Agglutinationsvermögen ganz und gar verloren, so trägt man von Neuem reichlich B. typhi ein und bringt es in den Thermostaten zurück. Sobald nun das Serum sein Agglutinationsvermögen vollkommen verloren hat, was leicht daran zu erkennen ist, dass es trüb bleibt, so ist es von Vortheil, dasselbe 12 bis 24 Stunden im Eisschrank zu halten, weil so die suspendirten Bacillen auf den Boden fallen, das Serum klar wird und sich viel besser für die Versuche eignet, die wir an ihm ausführen wollen. In gleicher Weise lässt sich jedes Immunserum seines Agglutinationsvermögens berauben, indem man es mit einer gewissen Menge der betreffenden Bakterien versetzt.

Ich habe nicht die Absicht, hier in ausgedehntem Maasse über meine Versuche zu berichten, welche übrigens noch nicht ganz abgeschlossen sind; ich begnüge mich, einige wenige als Beispiele anzugeben.

Serum des Kaninchens Nr. I, welches für B. typhi immunisirt ist.

Agglutinationsindex vor dem Eintragen von B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen von B. typhi
B. typhi 5000 [1]	B. typhi 0
B. coli 600	B. coli 0

Serum des Kaninchens Nr. 5, welches für den B. typhi und den B. coli 31 immunisirt ist. Die Immunisirung wurde durch gleichzeitige Injection des Thieres mit 5 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi und 5 ccm lebender Bouilloncultur des B. coli 31 erhalten.

Agglutinationsindex vor dem Eintragen von B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen von B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen von B. coli 31	Agglutinationsindex nach dem gleichzeitigen Eintragen v. B. coli u. B. typhi
B. typhi 4000	B. typhi 0	B. typhi 4000	B. typhi 0
B. coli 31 1000	B. coli 31 1000>800	B. coli 31 0	B. coli 31 0

Das Serum dieses Kaninchens Nr. 5, welches mit B. typhi versetzt die Agglutination nur für diesen verloren hatte, verlor sie auch für B. coli wenn dieser dazu eingetragen wurde. In gleicher Weise verlor das Serum aus jenem Probirgläschen, in welches nur B. coli 31 gebracht worden war, und welches nur für ihn die Agglutination verloren hatte, sie auch für den B. typhi, wenn später auch dieser eingetragen wurde.

[1] Agglutinationsindex 5000, 2000 u. s. w. bedeutet, dass das Serum innerhalb zweier Stunden den Mikroorganismus deutlich bis zu einer Verdünnung von 1:5000, 1:2000 u. s. w. agglutinirt.

Serum des Kaninchens Nr. 7, welches nur für den B. typhi immunisirt ist.

Agglutinationsindex vor dem Eintragen des B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. coli 31
B. typhi 10000 (dicke Haufen)	B. typhi 0	B. typhi 10000 (kleine Häufchen)
B. coli 31 800	B. coli 0	B. coli 0

Ich mache darauf aufmerksam, dass zwar das mit B. coli 31 versetzte Serum für B. typhi den gleichen Agglutinationsindex beibehielt, allein die Bacillenhäufchen waren weit kleiner, daher also das Agglutinationsvermögen, wenn auch in geringem Maasse, auch für den B. typhi verringert war. Ich erwähne ferner, dass das Serum dieses Kaninchens Nr. 7 starkes Agglutinationsvermögen auch fur viele andere Varietäten des B. coli, und in verschiedenem Grade auch für vier verschiedene Varietäten des B. pseudodysentericus besass, aber nach Versetzung mit B. typhi auch aufhörte, alle anderen Bakterien zu beeinflussen.

Serum des Kaninchens Nr. 14, welches für B. typhi immunisirt ist.

Agglutinationsindex vor dem Eintragen des B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. pseudodysenterici I
B. typhi 10000 (grosse Klumpen)	B. typhi 0	B. typhi 10000 (kleine Häufchen)
B. pseudodys. I 400	B. pseudodys. I 0	B. pseudodys. 0

Serum des Kaninchens Nr. 15, welches für den B. typhi und den B. pseudodysentericus I immunisirt ist. Die Immunisirung des Thieres wurde erzielt, indem ihm gleichzeitig 4 ccm lebender Bouilloncultur des B. typhi und 4 ccm lebender Bouilloncultur des B. pseudodysenterici I injicirt wurden.

Agglutinationsindex vor dem Eintragen d. Mikroorganismen	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. typhi	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. pseudodys. I	Agglutinationsindex nach dem Eintragen des B. typhi und B. pseudodys. I
B. typhi 10000	B. typhi 0	B. typhi 10000	B. typhi 0
B. pseudodys. I 2000	B. pseudodys. I 2000	B. pseudodys. I 0	B. pseudodys. I 0



Serum des Schafes Nr. 0 immunisirt für den B. der Dysenterie. Der Agglutinationsindex für den B. dysentericus ist 1000, für den B. pseudodysentericus I 600, für den B. pseudodysentericus II 250, für den B. pseudysentericus III 100, für den B. coli XXXI 500. Sobald das Serum mit B. dysentericus versetzt wird, verliert es vollkommen jede Agglutination auch für alle anderen Bacillen, wird es mit diesem versetzt, so wird das Agglutinationsvermögen für den B. dysentericus nur ganz leicht herabgesetzt.

Aus der Gesammtheit meiner Untersuchungen, von denen ich oben nur einige Beispiele wiedergegeben habe, würde also Folgendes hervorgehen:

I. Das Serum eines gegen einen bestimmten Mikroorganismus immunisirten Thieres verliert nach Versetzung mit demselben Mikroorganismus sein Agglutinationsvermögen für diesen sowohl als für alle anderen, die es erst beeinflusste; mit diesen letzteren versetzt, verliert es jenes Vermögen für dieselben, nicht aber in erwähnenswertem Grade für den ersteren; mit Mikroorganismen versetzt, die es nicht beeinflusst, bleibt sein Agglutinationsvermögen gänzlich intact.

II. Das Serum eines gegen zwei verschiedene Mikroorganismen A und B immunisirten Thieres, verliert nach Versetzung mit A sein Agglutinationsvermögen für diesen, aber nicht in erwähnenswerthem Grade für B; versetzt mit B, verliert es die Agglutination für diesen, aber nicht in erwähnenswerther Weise für A; versetzt mit beiden Bakterien, verliert es dieselbe für beide.

Diese Thatsachen lassen sich, glaube ich, zur Diagnose einer multiplen Infection verwerthen. Wenden wir uns wieder zu unserem gewohnten Beispiele: Wir finden, dass das Blutserum eines Typhuskranken ausser dem B. typhi auch einen B. coli agglutinirt. Wird es sich nun wirklich um eine Mischinfection handeln? Um auf diese Frage Antwort zu erhalten, versetze man in der angegebenen Weise das Serum mit B. typhi. Verliert das Serum sein Agglutinationsvermögen nur für diesen und nicht für den B. coli (oder höchstens in verschwindendem Maasse), so wird es sich in der That um eine Mischinfection handeln, hervorgerufen durch den B. typhi und jenen B. coli. Wenn hingegen das Serum sein Agglutinationsvermögen gegen den B. coli auch verliert, so wird daraus hervorgehen, dass die zuvor für letztgenannten Bacillus gefundene Agglutination einfach dem typhösen Serum zuzuschreiben ist. — Es leuchtet ein, dass diese Reaction gegebenen Falles auch zur Bestimmung eines Mikroorganismus dienen kann. Nehmen wir an, wir finden einen Bacillus, den wir für den Erreger des Typhus halten. Tragen wir ihn in typhöses Serum



ein, so wird er, falls es wirklich der B. typhi ist, das Serum seines Agglutinationsvermögens auch für Typhusbacillen, über deren Natur man sicher ist, berauben.

Ich bin überzeugt, dass ausgedehntere Untersuchungen über diese von mir in Angriff genommene Frage, über die ich leider selbst vorläufig verhindert bin, weiter zu arbeiten, zeigen werden, dass man den von mir dargethanen Thatsachen keinen absoluten, sondern vielmehr einen relativen Werth beilegen muss, wie so vielen anderen biologischen Thatsachen, zum Beispiel ja auch der Gruber'schen Probe und der Pfeiffer'schen Reaction.

Zusammenfassung.

Aus der Gesammtheit obiger Untersuchungen glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu können.

1. Bei experimentellen Mischinfectionen, die gleichzeitig hervorgerufen worden sind, nimmt das Blutserum für alle Mikroorganismen, mit denen das Thier geimpft wurde, Agglutinationsvermögen an. Anfang, Intensitätsgrad und Dauer der Agglutination für jeden Bacillus entspricht den bei Thieren, die nur mit dem einen Bacillus injicirt worden sind, gefundenen Werthen.

2. Wenn man im Verlaufe einer experimentellen Infection eine zweite verursacht, sei dies am Anfange oder am Schlusse der ersten, so nimmt das Blut Agglutinationsvermögen für die Erreger beider Infectionen an, welche sich identisch denjenigen verhalten, die man bei gleichzeitigen gemischten Infectionen beobachtet.

Wird die zweite Infection einige Zeit nach dem Beginn der ersten hervorgerufen, d. h. wenn das Agglutinationsvermögen für den Erreger derselben schon sehr entwickelt ist, so beobachtet man das Folgende:

Das Blutserum behält stets in gleichem Intensitätsgrade die Agglutination für den ersten Mikroorganismus bei. Das Serum nimmt in den meisten Fällen auch ein Agglutinationsvermögen für den zweiten Bacillus an, gleich, was Zeitpunkt des Auftretens, Intensität und Dauer anbetrifft, demjenigen, welches man bei Thieren, die nur mit dem betreffenden Bacillus injicirt worden sind, antrifft. In einzelnen Fällen wird der Beginn der Agglutination verzögert, und in einzelnen sehr seltenen Fällen nimmt das Serum für den zweiten Bacillus nur einen sehr unerheblichen Agglutinationsgrad an.

3. Auch bei Mischinfectionen des Menschen nimmt das Blutserum höchst wahrscheinlich Agglutinationsvermögen dem Erreger jeder einzelnen Infection gegenüber an.



4. Die Gruber'sche Reaction kann in einzelnen Fällen zur Diagnose einer Mischinfection dienen, allein in anderen (beispielsweise bei Mischinfection durch B. typhi und B. coli) reicht sie nicht ohne Weiteres für die Diagnose aus, da sich die betreffenden Mikroorganismen gegenseitig beeinflussen.

5. Auch in solchen Fällen gewinnt man durch die von mir geübte Methode — Sättigung der Agglutinine des Blutserums durch die in Frage kommenden Bakterien — werthvolle Anhaltspunkte für die Diagnose der Mischinfection.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Professor Kruse, auf dessen Anregung und unter dessen kundiger und liebenswürdiger Leitung es mir vergönnt war, meine Untersuchungen auszuführen, meinen herzlichsten Dank auszudrücken.



Litteratur-Verzeichniss.

1. Anzillotti. Citirt bei Stefanelli.
2. Biberstein, *Diese Zeitschrift*. 1898. Bd. XXVII.
3. Castellani, *Riforma Medica*. 1900. Nr. 8 u. 9. — *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXVII.
4. Deutsch, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1900.
5. Eisenberg, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1900.
6. Gruber, *Münchener med. Wochenschrift*. 1896. Nr. 9.
7. Hahn u. Trommsdorff, *Ebenda*. 1900. Nr. 13.
8. Jatta, *Diese Zeitschrift*. 1900. Bd. XXXIII.
9. Kraus, *Zeitschrift für Heilkunde*. 1900.
10. Kruse, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 40. — 1901. Nr. 23/24. — *Deutsche Aerzte-Zeitung*. 1902. Nr. 2.
11. Pfaundler, *Münchener med. Wochenschrift*. 1899. Nr. 15.
12. Stefanelli, *Rivista Critica di Clinica Medica*. 1901. Nr. 17.
13. Stern, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1898. Bd. XXIII.
14. Vincent, *Annales de l'Institut Pasteur*. Vol. VII. p. 141 ff.
15. Wolf, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Nr. 8/9.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Strassburg i/E.]
(Director: Prof. Dr. J. Forster.)

Die Einwirkung des Traubenzuckers auf verschiedene Lebensäusserungen des Staphylococcus pyogenes (Virulenz, Hämolysin u. s. w.).

Von

Dr. **Heinrich Kayser,**
Assistenten des Institutes.

Seit Rosenbach (1) 1884 den Staphylococcus pyogenes als einen Erreger der eitrigen Entzündung kennen gelehrt hat, beschäftigten und beschäftigen sich eine grosse Zahl von Arbeiten mit dem Vorkommen und der Biologie dieses weitverbreiteten Mikroorganismus. In der ersten Zeit galt eine dichte Reihe von Veröffentlichungen dem Funde der Staphylokokken bei den verschiedensten Krankheitsprocessen, dann studirte man die normalen Lebensfunctionen des traubenförmigen Eitercoccus genauer und die Einwirkung von verschiedenen chemischen Substanzen auf dieselben. Einzelne Forscher unterzogen sich der Mühe, das Material zu sichten, und einen Ueberblick über das Geleistete zu schaffen. Zusammenfassend handelte zuerst Baumgarten (2) in seiner Pathologischen Mykologie von den Staphylokokken, ihrer Fähigkeit, giftige Stoffe aus dem Nährboden hervorzubringen, von der Milch- und Buttersäure-Bildung aus Kohlehydraten der Milch, vom proteolytischen Ferment, von der Erzeugung bestimmter Farbstoffe bei künstlicher Züchtung. Bis in die letzten Tage hat man immer seltener von diesen Eiterkokken gehört, und doch ist noch manche Frage behandelnswerth, zumal solche, die eines praktischen Interesses nicht entbehren.



Obenau steht das weitere Studium der Virulenzverhältnisse unseres Mikroorganismus. Von Anfang an ist das colossale Schwanken der Staphylokokkenpathogenität für ein und dieselbe Thierart aufgefallen; dieselbe ist verschieden je nach dem Standort der Kokken [E. Levy (3)], sie kann ferner durch entsprechende Züchtung modificirt werden. Auch bei hochvirulenten Stämmen nimmt sie nach längerem Laboratoriumleben ohne Thierpassage ab, so dass man z. B. nach der anfänglich vorhandenen Fähigkeit, eitrige Peritonitis beim Versuchsthiere zu erzeugen, vergeblich sucht [Burginsky (4)]. Aber es ist durchaus möglich, auch in kürzester Frist bei den günstigsten physikalischen Bedingungen die Virulenz der Staphylokokken durch entsprechende Zusammensetzung des Nährmaterials zu schwächen, und zwar ohne Herabminderung der Vermehrungsfähigkeit. Eraud (5) hat dies durch Methylenblau- und Saffraninzusatz (2 pro mill. Lösungen) bewirkt; die Vermehrung der Kokken ging bei solchen Concentrationen ungehindert vor sich. Stoffe, welche schon das Wachsthum hemmen, wie die Säuren — (Milchsäure 0·5 Procent, Alaun 0·5 Procent, Weinsäure 1 Procent, Essigsäure 0·15 Procent, Salzsäure 0·075 Procent nach Schlüters (6) Untersuchungen) — sind natürlich hervorragend geeignet, störend auf die Bildung giftiger Stoffwechselproducte einzuwirken, da ja bei jeder Beeinträchtigung des Bakteriengedeihens diese Eigenschaft zu allererst Noth leidet.

Mehrfach hat man versucht, über die Einwirkung des Traubenzuckers auf die Staphylokokken Klarheit zu schaffen. E. Levy (7) und (3) hat wohl als einer der Ersten darauf aufmerksam gemacht, dass die Giftbildung der Bakterien, sowohl der aëroben, wie der anaëroben durch die Anwesenheit der Dextrose in ungünstiger Weise beeinflusst werde. Die Untersuchungen mit Staphylokokken, welche in dieser Richtung bisher vorgenommen wurden, weichen in ihrem Endergebniss zum Theil erheblich von einander ab, so dass diese Frage noch nicht als erledigt angesehen werden kann. Die verschiedenen Resultate sind zum Theil durch die Ungleichheit der Versuchsanordnung zu erklären, zum Theil aus dem zufälligen Hineinspielen von unbekannten Factoren in das Thierexperiment, oder aus besonderer Stammeseigenthümlichkeit der verwendeten Staphylokokken. O. Bujwid (8) nahm sich 1888 als Erster experimentell der Sache an, indem er Staphylokokken auf traubenzuckerhaltigem Fleischwasserpeptonagar züchtete und ihre Entwickelung verfolgte, indem er ferner Kaninchen 25 procentige Traubenzuckerlösungen einspritzte und zugleich eine künstliche Infection mit virulenten Eiterkokken setzte. Bei derartig behandelten Thieren verursachten die eingebrachten Kokken besonders intensive Krankheitserscheinungen, die zumeist durch den Tod abgeschlossen wurden; Controlthiere, welche keinen Zucker erhielten,



überwanden die Kokkeninfection. Bujwid nimmt an, dass der Traubenzucker die Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Bakterienangriffe vermindere. So erklärt er sich auch die Häufigkeit von Eiterungsprocessen bei Diabetes melitus. Ob die Staphylokokkenvirulenz in besonderer Weise beeinflusst werde, konnte bei diesen Versuchsreihen nicht festgestellt werden. Thierimpfungen mit Kokkenmaterial, das längere Zeit hindurch bei künstlicher Züchtung unter dem Einfluss von Traubenzucker gestanden, wurden nicht gemacht. Auf 5 procentigem Dextroseagarboden (Strichcultur) sah Bujwid eine Hemmung des Kokkenwachsthums. Karlinski (9) konnte die Ergebnisse von Bujwids Thierversuchen bei einer Nachprüfung bestätigen. Auch Nicolas (10) kam zu solchem Resultate; er zieht seinen Schluss dahin, dass die Ursachen der oft gesehenen Gewebsschädigungen bei Diabetes melitus nicht vorzüglich in einer Begünstigung von Bakterien durch den Zucker der Gewebssäfte liegen können. An den folgenden Versuchen werden wir erkennen, dass von einer Begünstigung der Bakterienvirulenz durch Zucker nicht die Rede sein kann.

Der einzige Parascondolo (11), welcher mit der Behauptung auftrat, Züchtung auf verzuckerter Nährbouillon steigere die Virulenz der Eitererreger, hat nach Aeusserung des Referenten (Neufeld, Berlin) so ungenaue Angaben gemacht, dass Nachprüfungen unmöglich sind. Zustimmung fand er nirgends.

Die Wege, welche man zur Giftigkeitsbestimmung bei den Traubenkokken eingeschlagen hat, sind die verschiedensten gewesen. O. Bujwid (8) machte Injectionen unter die Haut (Kaninchen), und beobachtete den Grad der Eiterbildung, die eventuellen localen Absterbeerscheinungen, oder den verschieden schnellen Eintritt der Allgemeininfection mit Ausgang in den Tod. Zur Prüfung der eitererregenden Wirkung zog Burginsky (4) die Muskelinjection jeder anderen Methode vor; er hat auch intraperitoneale Einspritzungen vorgenommen, aber eine entzündliche Reaction seitens des Bauchfells nur bei frischvirulenten Stämmen gefunden.

Der Pleurahöhle des Kaninchens bedient sich Van de Velde (12); hochpathogene Staphylokokken verursachen schnellen Exitus, andere ein mehr oder weniger grosses Empyem.

1891 empfahl E. Levy (3) die Impfung von Eiterkokken in die vordere Augenkammer als ein sehr geeignetes Mittel, die verschiedenen Grade der Virulenz nachzuweisen. Mit dieser Methode hat E. Levy dann die Thatsache gefunden, dass diese Grade von der Bös- oder Gutartigkeit der Processe abhängig sind, aus denen die Staphylokokken gezüchtet werden. Nach der Augenimpfung mit Entzündungserregern kann man die Folgen bequem und schnell übersehen, von der einfachen leichten exsudativen Iritis, bis zur fibrinös-eitrigen Iridocyclitis, und schliesslich Panophthalmie,



oder gar Allgemeininfection. Andogsky (13) hat in dieser Weise 1896 die vordere Augenkammer des Kaninchens zur Feststellung der Staphylokokkenwirkung nach Einverleibung verschiedener Mengen verwandt; desgleichen Solowieff (14) zum Studium der Toxinwirkung dieses Coccus, sowie zuletzt auch Pictot (15). Ihre Resultate sprechen, wie die Andogsky's (13), für die Brauchbarkeit der Methode.

Nach solchen Erfahrungen lag es nahe, von Neuem Untersuchungen über den Einfluss des Traubenzuckers auf die Virulenz der Staphylokokken an der Hand dieses ausgezeichneten Hülfsmittels aufzunehmen. Gerne bin ich einer dahinzielenden Anregung des Hrn. Professor E. Levy gefolgt. — Thierpathogene Eiterkokken wurden auf einem dextrosehaltigen Boden gezüchtet; mit bestimmten Mengen fanden die Augenimpfungen statt, natürlich unter Anstellung controlirender Versuche mit unveränderten, d. h. auf Löffler'scher Bouillon gediehenen Traubenkokken.

Vier pyogene Staphylokokkenstämme kamen bei meinen Versuchen zur Anwendung:

Staphylococcus I = aureus stammte von einem paranephritischen Abscess,
„ II = albus wurde aus Furunkeleiter gezüchtet,
„ III = aureus aus einem Oberschenkelabscess, und
„ IV = aureus fand sich im Eiter einer Halsphlegmone.

Da die Kokken zum Theil mehrwöchige künstliche Züchtung hinter sich hatten, jagte ich dieselben vor ihrer Benutzung je durch ein Kaninchen; die jungen Thiere (450 bis 550 ^{grm} schwer) starben 12 bis 24 Stunden nach intravenöser — (Ohrrandvene) — Einverleibung von 3 ^{ccm} der Aufschwemmung einer ganzen zweitägigen Agarstrichcultur mit physiologischer Kochsalzlösung. Aus dem Herzblut erhielt ich den betreffenden Staphylococcus stets in Reincultur. Mit dem so gewonnenen zwei Tage alten Materiale impfte ich bestimmte Abmessungen von Bouillon, und zwar 50 ^{ccm} Löffler'sche, sowie zweiprocentige Traubenzucker-Bouillon (gleicher Bereitung). Um die in letzterer Nährflüssigkeit in besonderer Menge zu erwartenden, und eventuell entwickelungsstörend wirkenden Säuren beim Entstehen zu neutralisiren, gab ich derselben eine grössere Menge sterilen kohlensauren Kalk zu. [Nach Erfahrungen bei anderen Bakterien wirken die Säuren auch auf die Toxinbildung schädlich; Spronk (16), Blumenthal (17)]. Sieben Tage blieben die Culturen bei 37° C.; täglich wurden sie stark geschüttelt. In der mit Calciumcarbonat versetzten Bouillon war Kohlensäureentwickelung nachweisbar. Nach Verlauf einer Woche nahm ich Zählungen der Staphylokokken, welche in den verschiedenen Nährlösungen gewachsen waren, vor, natürlich nach gehörigem Vertheilen



des Bodensatzes in der Bouillon. Bei dem traubenartigen Wuchsverband dieser Kokken ergaben Zählungen mittels der Plattenmethode natürlich nur annähernd richtige Werthe.

Um das Resultat möglichst zuverlässig zu gestalten, wandte ich zwei Zählungsarten je doppelt an, zunächst die Plattenmethode unter alleiniger Benutzung geaichter Platindrahtösen zum Verdünnen des Materials.. Controlirend vertheilte ich 2·5 mg der siebentägigen Culturen in 500 ccm steriler, 0·6 procentiger Kochsalzlösung; mit $^1/_2$ ccm dieser Mischung wurden die Agarzählplatten angelegt. Das Mengenverhältniss zwischen den verschieden gezüchteten Kokken schwankte enorm, stets aber blieben die Bewohner der nicht verzuckerten Bouillon in der Minderzahl.

Von den unten beschriebenen Versuchen lagen die beiden letzten mehrere Wochen später als die ersten; doch sind der besseren Uebersicht halber zusammengehörende Ergebnisse von Anfang an nebeneinander gesetzt.

In gleichen Mengen neutraler Fleischwasserpeptonlösung und zweiprocentiger Traubenzuckerbouillon verhielten sich die nach sieben Tagen ermittelten Kokkenzahlen bei:

Staphylococcus	pyogenes	aureus	I	wie	5:6
„	„	albus	II	„	3:5
„	„	aureus	III	„	1:7
„	„	aureus	IV	„	1:6.

Zur einfacheren Verständigung rede ich im Folgenden je nach der Züchtungsherkunft von Tz.-Kokken (Traubenzuckerb.) und L.-Kokken (Löffler'sche B.). — In 2·5 mg Culturflüssigkeit schwankte die Menge der L.-Kokken verschiedener Stämme zwischen 60000 (Staph. III) und 650000 (Staph. II), die der Tz.-Kokken zwischen 425000 (Staph. III) und 1040000 (Staph. IV). Beim Thierversuch musste annähernd die gleiche Zahl L.- und Tz.-Kokken vom selben Stamme zur Verwendung kommen. Ich benutzte eine Platindrahtöse von 1·25 mg Fassungsvermögen als Maass und setzte im umgekehrten Verhältniss der betreffenden L.- und Tz.-Kokkenmengen Oesenzahlen von den Bouillonculturen je 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung zu (also bei Versuch I 6 Oesen L.- und 5 Oesen Tz.-Kokken.) Man kann annehmen, dass die Zahl der Kokken beider Kochsalzlösungen dann ungefähr die gleiche war, (bei Versuch I etwa 1600000.)

Die Operation wurde bei ausgewachsenen Kaninchen am linken Auge ausgeführt. Nachdem der Kopf des Thieres fixirt war, desinficirte ich die Conjunctiva und ihre Säcke mittels Sublimatlösung (1:10000). Nach einer Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung liess ich zweiprocentige, sterile Cocainlösung 10 Minuten lang auf das Auge wirken,



und machte mir dann mit Hülfe des gebogenen Lanzenmessers (nach v. Gräfe) von der Mitte des oberen Cornealrandes aus einen Weg in die vordere Kammer. Durch die breite Schnittwunde hindurch wurde 1·25 mg Staphylokokkenmaterial von der oben genannten Verdünnung mittels Platindrahtöse in den Humor aquaeus geimpft. Von da ab untersuchte ich die Thiere täglich; über das Verhalten des Körpergewichtes wurde Notiz geführt.

I. Versuch (mit Staph. pyog. aur. I).

(Die Kaninchen sind wie die Kokken bezeichnet.)

Annähernd je 2000 siebentägige Staphylokokken werden einverleibt.

A. L.-Kaninchen I, Gew. 1980 grm: Schon am zweiten Tage ist eine exsudative Iritis zu constatiren. Es kommt zu eitriger Iridocyclitis und Bildung eines Hypopyon. Nach 4 Tagen geht die Eiterung auf den Glaskörper über, eine Keratitis versperrt den weiteren Einblick in's Auge. Während der ganzen Zeit besteht eitrige Conjunctivitis. Eine Panophthalmie vernichtet das Auge. Dabei bleibt das Thier relativ munter; sein Gewicht nimmt unter Schwankungen bis auf 1650 grm ab. Acht Wochen nach der Einimpfung stirbt das Kaninchen. Bei der Section findet sich Staphyloc. pyogenes aureus (Reincultur) in dem käsigen Eiter, zu welchem das Corpus vitreum verwandelt ist. Im Herzblut, Leber, Milz sind keine Mikroorganismen nachweisbar.

B. Tz.-Kaninchen I, Gew. 1520 grm: Die Krankheitserscheinungen treten weniger stürmig auf; eine 2 Tage nach dem Eingriff sich entwickelnde leichte Trübung der Corneamitte erschwert die Beobachtung. Im Verlauf von 4 Tagen bildet sich ein Hypopyon aus; der Eiter ist dickflüssig. Die tieferen Theile des Auges bleiben von einer Erkrankung verschont. Während der ersten 2 Wochen geht das Gewicht um 100 grm zurück. Bei diesem Thiere fehlt die eitrige Conjunctivitis, welche im ersten Falle schon frühzeitig stark ausgeprägt war. Das Kaninchen bleibt am Leben; die Veränderungen bilden sich zurück.

II. Versuch (mit Staph. pyog. alb. II).

Die Zahl der eingebrachten Kokken beträgt beide Male 1070.

A. L.-Kaninchen II, Gew. 1440 grm. Vom zweiten Tage ab starke eitrige Conjunctivitis und gleichartige Iridocyclitis. Der Verlauf ist weiterhin wie bei L.-Kaninchen I. Die Panophthalmie kommt nach 5 Tagen zum Ausbruch. Das Thier verliert über 200 grm an Körpergewicht; es bleibt noch Monate lang am Leben. Späterhin wurde ihm mehrmals Blut zu Hämolysinversuchen entnommen.

B. Tz.-Kaninchen II, Gew. 1356 grm: Ausser einer Conjunctivitis non purulenta und leichter Keratitis interstitialis tritt eine geringe Iritis exsudativa auf, deren Erscheinungen am 5. Tage fast geschwunden sind. Nach einer Woche wird das Kaninchen todt im Stalle aufgefunden. Bei der Section: Steriles Herzblut, Milz und Leber; nirgends Entzündungserscheinungen. Kammerwasser und Glaskörper sind klar und steril. Todesursache unbekannt.



III. Versuch (mit Staph. pyog. aur. III).

Zur Verwendung kommen von jeder Cultur etwa 250 Kokken.

A. L.-Kaninchen III, Gew. 1600 ^{grm}: Nach 8 Tagen hat sich bei eitriger Iritis ein Hypopyon gebildet; dabei starke Conjunctivitis gleicher Natur. Letztere schwindet und auch die Iritis beginnt nach 12 Tagen sich zu bessern. Das Auge bleibt also erhalten. Anfangs fällt das Gewicht über 200 ^{grm}, steigt aber wieder.

B. Tz.-Kaninchen III, Gew. 2000 ^{grm}. Die 250 Tz.-Kokken veranlassen, ausser ganz vorübergehender Iritis, keine Krankheitserscheinungen. Das Körpergewicht steigt.

IV. Versuch (mit Staph. pyog. aur. IV).

Ungefähr 620 Staphylokokken werden in das Auge gebracht.

A. L.-Kaninchen IV, Gew. 1760 ^{grm}: In der ersten Woche etablirt sich neben eitriger Conjunctivitis eine Iritis derselben Art mit Hypopyonbildung. Acht Tage lang nimmt das Thier ab (180 ^{grm}), hat aber nach 2 Wochen sein ursprüngliches Gewicht wieder. Die Iritis kommt zur Heilung.

B. Tz.-Kaninchen IV, Gew. 1900 ^{grm}: Die Virulenz der Staphylokokken reicht nicht aus, eine stärkere Erkrankung des Auges zu verursachen; die 3tägige Conjunctivitis und Iritis sind kaum nennenswerth. Das Thier nimmt von vornherein zu.

Bei zusammenfassender Betrachtung erkennen wir, dass die Virulenz unserer Kokken durch die Einwirkung des Traubenzuckers erheblich Noth gelitten hat. Auf der einen Seite: 2 Mal Panophthalmie, 2 Mal Hypopyon; auf der anderen: 2 Mal Hypopyon und 2 Mal jegliches Fehlen einer ernsten Reaction.

Die Staphylokokken sind nicht die einzigen Mikroorganismen, bei welchen eine Virulenzabnahme unter gleichen Bedingungen durch das Experiment festgestellt ist. Spronk (16) fand 1895, dass der natürliche Zuckergehalt einer Nährbouillon, welche aus frischem Fleisch hergestellt wird, die Entwickelung des Diphtheriegiftes bedeutend hemmt, während Rindfleisch, das mehrere Tage liegt und zuckerfrei geworden ist, eine Bouillon liefert, in welcher starkes Toxin durch den Diphtherieerreger gebildet wird. Nach Blumenthal (17) werden Diphtheriebacillen in Peptonbouillon, die über 1 Procent Traubenzucker enthält, für die Dauer dieser Züchtung ungiftig, obwohl sie reichlicher wachsen, als auf kohlehydratfreiem Boden; sicher ist dabei die Säurebildung von Wichtigkeit. — Auch die Staphylokokken vermehren sich in den Zuckerböden kräftig. Warum der vorherrschende Kohlehydratstoffwechsel ihre Virulenz beeinträchtigt, wissen wir nicht, jedenfalls spielt eine Anhäufung organischer Säuren keine Rolle, denn in den vorbeschriebenen Versuchen ist sie durch

Alkalizusatz vermieden worden. Vielleicht trifft beim Staphylococcus pyogenes eine Annahme von Brieger und Fränkel (18) zu, nach welcher die Bakteriengiftstoffe aus den Eiweisskörpern des Nährmateriales stammen; möglicher Weise ist der Eiweissstoffwechsel unserer Kokken bei Traubenzuckergegenwart so minimal, dass die Erzeugung von Giften kaum statt hat. Wie die Versuche lehren, bleibt diese Fähigkeit auch bei den nachgezüchteten Staphylokokken geschwächt, wenn der Zucker genügend lange seinen Einfluss geltend gemacht hat; das zeitweise Unterbleiben dieser Zellfunction auf Kosten anderer, hat dieselbe verkümmern lassen.

Warum soll man sich nicht entschliessen, von den Resultaten solcher Züchtungsversuche eine Anwendung auf die Entwickelung von Mikroorganismen im Verlaufe einer Krankheit zu machen, bei welcher eventuell „verzuckerte" Gewebssäfte (Naunyn) Bakterien zur Nahrung dienen? Wir wissen, dass die Anwesenheit von Traubenzucker in den Körpersäften — (und andere Besonderheiten des Zellenstoffwechsels) — beim Diabetes melitus die Widerstandsfähigkeit der Gewebselemente gegen Bakterienschädigungen enorm herabsetzt. Wenn trotzdem die bei Diabetikern so häufigen Eiterungsprocesse meist den gewöhnlichen Verlauf haben [Naunyn (19)], die Prognose sogar als nicht schlecht bezeichnet wird, so muss das daran liegen, dass eine compensirende Virulenzschwächung der Eitererreger (meist Staphylokokken) den geschädigten Geweben — wenigstens in vielen Fällen — zu Hülfe kommt. Nach unseren Versuchsresultaten liegt es am nächsten, dabei an eine Traubenzuckerwirkung zu denken. Allerdings müssen wir uns vor Augen halten, dass hier beträchtliche Concentrationsunterschiede vorliegen; dafür beeinflussen aber vielleicht im Thierkörper geringe Mengen Dextrose die Staphylokokken stärker als beim Nährbouillonversuch.

Auch auf einige andere Lebensäusserungen der Eiterkokken hat sich die Feststellung der Zuckerwirkung erstreckt. — Neisser und Wechsberg (20) berichteten vor Kurzem eingehend über ein lösliches Hämolysin der Staphylokokken; ihre Befunde wurden von Lubenau (21) bestätigt und ergänzt. Ich habe nun Chamberland-Filtrate meiner Staphylokokkenstämme auf ihre Fähigkeit, rothe Blutkörperchen zu lösen, untersucht und mich dabei frischen defibrinirten Kaninchenblutes bedient. Die angewandte Methode war die gleiche, wie sie von Neisser und Wechsberg (20) geübt wurde. Zur Auffüllung der Mischung von 1 Tropfen Blut und wechselnden Mengen Chamberland-Filtrates bis zu 2 ^{ccm} benutzte ich eine 0·85procentige Kochsalzlösung. Ich verarbeitete die Toxinlösungen zehntägiger Culturen gleich am ersten Tage, und konnte so auf den Zusatz von Carbolglycerin zum Filtrat verzichten. Controlen mit steriler Löffler'scher- bezw. Traubenzuckerbouillon gleichen Ursprungs wurden



immer vorgenommen; sie ergaben nie eine Lösung. Da die hämolytischen Fähigkeiten der Staphylokokken, wie wir von Lubenau (21) wissen, an verschiedenen Tagen sehr ungleich sein können, wurden immer gleich alte L.- und Tz.-Bouillonculturfiltrate verglichen. Die sämmtlichen Stämme lösten von Haus aus verhältnissmässig schwach, I und II noch am besten: 0·75 ccm stellte in der Regel (nach 10 Tagen) die Grösse Lc. (einfach complet lösend) für 1 Tropfen defibrinirten Kaninchenblut dar. Die Ausgangsbouillon war stets neutral.

In der folgenden Tabelle ist für die Bezeichnung des Lösungsgrades die Reihenfolge: complet, fast complet, incomplet, ganz roth, grosse Kuppe, Kuppe, Spur, Spürchen, Null, beibehalten.

Staphylococcus pyog. aureus I.

F.	K.	L.B.	Tz.B.	$Tz.B_1$.	$L.B_1$.
1·0	1 Tropfen	complet	Kuppe	grosse Kuppe	fast complet
0·75	„	fast complet	Null	Kuppe	ganz roth
0·5	„	incomplet	„	Spur	Spur
0·25	„	Kuppe	„	Null	„
0·1	„	Spur	„	„	Spürchen
0·05	„	Null	„	„	Null
0·025	„	„	„	„	„
0·01	„	„	„	„	„

Bei Staphyloc. pyog. aur. III fast gleiches Resultat; etwas geringere Lösung.

Staphylococcus pyog. albus II.

F.	K.	L.B.	Tz.B.	$Tz.B_1$.	$L.B_1$.
1·0	1 Tropfen	complet	ganz roth	ganz roth	complet
0·75	„	„	Spur	Kuppe	„
0·5	,	incomplet	Null	Spur	fast complet
0·25	„	grosse Kuppe	„	Spürchen	grosse Kuppe
0·1	„	Spur	„	Null	Spur
0·05	„	Spürchen	„	„	Spürchen
0·025	„	Null	„	„	Null
0·01	„	„	„	„	„

F. = Filtratmenge. K. = defibrinirtes Kaninchenblut. L.B. = Löffler-Bouillonculturfiltrat (10 tägig). Tz.B. = 2 procent. Traubenzuckerculturfiltrat (10 tägig) ohne $CaCO_3$-Zusatz. $Tz.B_1$. = 2 procent. Traubenzuckerculturfiltrat (10 tägig) mit $CaCO_3$-Zusatz. $L.B_1$. = Filtrat einer 10 tägigen Löffler-Bouillon, die mit Staphylokokken aus 10 tägiger Traubenzuckerbouillon (mit $CaCO_3$) geimpft war.

Die globulicide Eigenschaft der Staphylokokken nimmt also in 2 procentiger Traubenzuckerbouillon ab, und ist am schwächsten, wenn kein Alkalizusatz das Auftreten und Wirken von grösseren Mengen organischer



Säuren gehemmt. Während die Virulenz, einmal durch den Traubenzucker beeinträchtigt, ohne das Einschieben von Thierpassagen dauernd geschädigt wird, steigt das hämolytische Vermögen des von der Traubenzuckervegetation in Löffler'sche Bouillon eingebrachten Staphylococcus wieder. Virulenz und Hämolysinbildung der Eiterkokken stellen also in diesem Falle keine in ihrer Stärke parallel laufende Grössen dar.

Im Verlaufe der Panophthalmie des L.-Kaninchens II entnahm ich der linken Carotis des Thieres Blut zur Prüfung, ob dasselbe antistaphylolytische Eigenschaften angenommen habe. Die doppelte Lc.-Dosis eines 10tägigen Staphylokokken-Löffler-Bouillonfiltrates (1·5 ccm in meinem Falle) wurde mit wechselnden Mengen inactivirten Panophthalmie-Blutserums versetzt, 1 Tropfen frischen defibrinirten Kaninchenblutes hinzugefügt, und das Gemisch mit 0·85 procent. Kochsalzlösung in allen Röhrchen auf 2 ccm gebracht. Nach 2stündigem Verweilen bei 37° C. und 20stündigem Stehen im Eisschrank war ein Antistaphylolysin zu constatiren, das in Serummengen von 0.5 bis 0·005 herab die Blutlösung Anfangs völlig zu paralysiren (bis 0·025) und schliesslich noch stark zu beeinträchtigen vermochte.

Die Säurebildung war bei meinen Thierversuchsstämmen eine ziemlich starke. In 10 ccm 8tägiger Bouilloncultur entsprach ihre Menge (titrirt mit Barytlauge bis zum Phenolphtaleinpunkt) 0·18 bis 0·27 ccm Normaloxalsäure, in 2procentiger Traubenzuckerbouillon 0·48 bis 0·54 ccm. Es gelang nicht die Säurebildung durch mehrfaches Ueberimpfen in Traubenzuckerbouillon wesentlich zu steigern.

Was das proteolytische Ferment und sein Verhältniss zur Dextrose im Nährboden anlangt, so kam ich bei einigen Versuchen nicht immer zu dem gleichen Ergebniss wie Auerbach (22), der bei einem Staphylococcus pyogenes aureus dieses Ferment in einem verminderten Maasse sich bilden sah. Ueber diesen Punkt gedenke ich demnächst ausführlicher zu berichten.

Wenn ich zum Schlusse die Hauptresultate wiederhole, so sind es folgende:

1. Die Virulenz der Staphylokokken wird durch Züchtung auf 2procentiger Traubenzuckerbouillon dauernd geschwächt.

2. Eine Säureanhäufung ist an dieser Wirkung nicht betheiligt.

3. Die Hämolysinbildung der Staphylokokken leidet vorübergehend unter dem Traubenzuckereinfluss.

4. Das Wachsthum ist ein besonders intensives auf 2procentigen Dextroseböden, ebenso wie die Säurebildung.

Wir sehen also neben dem Steigen einer Zellthätigkeit das Sinken einer anderen.



Litteratur-Verzeichniss.

1. Rosenbach, *Die Mikroorganismen b. Wundinfectionskrankh. d. Menschen.* Wiesbaden 1884.

2. v. P. Baumgarten, *Lehrbuch der pathol. Mykologie.* 1890.

3. E. Levy, Die Mikroorganismen der Eiterung, ihre Specificität u. Virulenz. *Habilitationsschrift.* Strassburg 1891.

4. Burginsky, Ueber die pathogene Wirkung des Staphylococcus aureus auf einige Thiere. *Arbeiten a. d. Geb. der pathol. Anat. u. Bakt. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen* v. P. Baumgarten. Bd. I. S. 63.

5. Eraud u. Hugounenq, Actions de cert. couleurs d'anil. sur le developpement et la virulence de quelqu. micr. *Lyon. méd.* 1891. Nr. 14. — Ref. Limbeck, Prag: *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. X. S. 615.

6. G. Schlüter, Rostock, Das Wachsthum der Bakterien auf sauren Nährb. *Ebenda.* 1892. Bd. XI. S. 590ff.

7. E. Levy u. F. Klemperer, *Klinische Bakteriologie.* Berlin 1898. 2. Aufl. S. 23.

8. O. Bujwid, Der Traubenzucker als die Ursache der Eiterung neben Staph. pyogenes aureus. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1888. Bd. IV. S. 577.

9. Karliński, Innsbruck, *Ebenda.* Bd. IV. S. 580.

10. J. Nicolas, Influence de la glycose sur le pouvoir pyog. et la virulence génér. du Staph. pyog. aur. *Arch. de méd. exp. et d'anatomie pathol.* 1896. Nr. 31. — Ref. Marx, Berlin, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIX. S. 1016.

11. Parascondolo, Expériences séro-therapeutiques contre les infect. par les micr. pyog. *Arch. d. méd. exp. et d'anat. pathol.* Mai 1896. — Ref. Neufeld, Berlin, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XX. S. 474.

12. Van de Velde, Études sur le mécanisme de la virulence du staph. pyog. *La Cellule.* 1894. T. X. p. 401. — Ref. v. Ziemke, Baumg.'s *Jahresbericht.* 1894. Bd. X. S. 26.

13. M. Andogsky, Zur Frage über die Infectionsgefahr verschiedener Augenoperationen u. s. w. *Archiv für Augenheilkunde.* Bd. XXXIII. S. 11—34.

14. S. P. Solowieff, Vergleichende Studien über die Wirkung der Toxine des Staph. pyog. aur. und des Streptoc. pyog. u. s. w. *Dissertation.* St. Petersburg 1897.

15. Vict. Jos. Pictot, *Recherches experiment. sur l'inoculation de micr. dans la chambre antérieur etc.* Bordeau 1898.



16. H. H. Spronk, Utrecht, Sur les condit., dont dépend la product. du pois. dans les cult. diphter. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1895. T. IX. p. 758—765.

17. Ferd. Blumenthal, Ueber die Möglichkeit der Bildung von Diphtherietoxin u. s. w. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 24. S. 382.

18. Brieger u. Fränkel, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1891. S. 11 u. 12.

19. B. Naunyn, *Der Diabetes melitus.* Wien 1898.

20. Neisser u. Wechsberg, Ueber das Staphylotoxin. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI. S. 299—349.

21. C. Lubenau, Danzig, Ueber die hämolyt. Fähigkeit einzelner pathogener Schizomyceten. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abth. I. Bd. XXX. Nr. 9 u. 10.

22. W. Auerbach, Würzburg, Ueber die Ursache der Hemmung der Gelatine-Verflüssigung u. s. w. *Archiv für Hygiene.* Bd. XXXI. S. 311 ff.



[Aus den hygienischen Instituten zu Würzburg und Kiel.]

Bakteriologische Untersuchungen gesunder und kranker Nasen, mit besonderer Berücksichtigung des Pseudodiphtheriebacillus.

Von

Dr. med. et phil. **R. O. Neumann,**
I. Assistenten am hygienischen Institut Kiel.

Bei den bakteriologischen Untersuchungen, welche Bach und ich[1,2] im Jahre 1895 und 1896 über Conjunctivitis und Keratitis beim Menschen angestellt haben, machte sich öfters das Bedürfniss fühlbar, auch das Secret des Nasenraumes nach seinem Bakterieninhalt zu kennen, um Vergleiche zwischen ihm und dem in enger Beziehung stehenden Augensecret anstellen zu können. Es bot sich in vielen Fällen Gelegenheit, die an sich nicht überraschende Thatsache zu beobachten, dass die Flora des Conjunctivalsackes und der Nase durchaus dieselbe war, mochte es sich dabei um eine Augenerkrankung allein ohne Nasenaffection oder um Erkrankung beider Organe zusammen handeln.

Die Artenzahl der dabei gefundenen und gezüchteten Bakterien war relativ klein. Es kehrten Micrococcus pyogenes aureus, albus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus lanceolatus, Diphtherie, Pseudodiphtherie in üppiger und zarter Form, eine graue Kokkenart, Micrococcus flavus, Sarcina aurantiaca, flava,

---

[1] Bach und Neumann, Die eitrige Keratitis beim Menschen. *Archiv für Augenheilkunde.* Bd. XXXIV. S. 267.

[2] Dieselben, Bakteriologische, klinische und experimentelle Untersuchungen über Kerato-Conjunctivitis eczematosa u. Conjunctivitis catarrhalis (simplex). *Ebenda.* Bd. XXXVII. S. 57.



seltener Coli und Fluorescens immer wieder. Eines war aber ganz besonders auffällig, dass nämlich die sogen. Pseudodiphtheriebacillen in allen Fällen, wo eine Affection der Nase — Schnupfen — leichter oder schwerer Art bestand, gefunden wurden. In einzelnen Fällen auch dort, wo Augendiphtherie vorlag.

Dies konnte den Verdacht erwecken, dass möglicher Weise diese diphtherieartigen Stäbchen mit dem Krankheitsbilde des Schnupfens in irgend einem Zusammenhange ständen und zwar um so eher, als auch bei Conjunctivitis der Augen, welche im Gefolge von Schnupfen auftrat, ebenfalls die „Pseudodiphtheriebacillen“ gefunden wurden.

Nun war es ja verhältnissmässig leicht zu beweisen, ob die Pseudodiphtheriebacillen die ihnen zugedachte Rolle spielten. Man brauchte nur normale Nasen und normale Conjunctivalsäcke auf das Vorhandensein dieser Stäbchen zu prüfen. Fanden sie sich jetzt hier immer, so konnte mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass sie nichts mit dem Schnupfen zu thun haben würden, fanden sie sich dagegen nicht im normalen Zustande der Nase, sondern nur beim Schnupfen, so musste an die Infectionsmöglichkeit von Seiten dieser Organismen gedacht werden, zumal da der Zusammenhang in pathogener Beziehung zwischen Pseudodiphtherie- und Diphtheriebacillen noch nicht sicher entschieden ist, und von mancher Seite eine Virulenz der Pseudodiphtheriebacillen angenommen wird.

So musste also die Frage, ob dem Pseudodiphtheriebacillus bei den Nasenaffectionen eine Bedeutung zuzumessen ist, mit Nein zu entscheiden sein, 1. wenn in sämmtlichen normalen Nasen Pseudodiphtheriebacillen gefunden wurden und 2. wenn in dem Nasensecret der erkrankten Individuen sich dieselben Organismen in nicht virulenter Form vorfanden.

Ich habe in dieser Richtung im Laufe mehrerer Jahre und an verschiedenen Orten bei mehr als 200 Personen das Nasensecret ein oder öftere Male untersucht, wobei es sich in der Hälfte der Fälle um normale Nasen, in der anderen Hälfte um erkrankte (acuter oder chronischer Schnupfen) handelte.

Bevor ich jedoch auf die Untersuchungen näher eingehe, erübrigt es noch, einen Blick zu werfen auf die bisher gemachten Erfahrungen über das Vorkommen der Pseudodiphtheriebacillen in der Nase und an anderen Orten, während einige Worte über die Aehnlichkeit derselben in morphologischer und biologischer Beziehung mit echten Diphtheriebacillen, über die Virulenz und ihre Stellung als Krankheitsursache weiter unten Platz finden sollen. Aus der umfangreichen Diphtherie- und Pseudo-



diphtherielitteratur soll selbstverständlich nur das herausgegriffen werden, was für diese Untersuchungen nothwendig erscheint.

Systematische Untersuchungen über die Bakterien der Nasenschleimhäute sind relativ wenig gemacht worden. Die ersten Autoren waren Besser, Paulsen, Wright, Hajek und Thomsen. Ihre Untersuchungen fielen in die Jahre 1888 bis 1891, eine Zeit, wo zwar der Pseudodiphtheriebacillus schon durch Hoffmann-Wellenhof (1887) bekannt geworden war, demselben aber doch noch keine solche Aufmerksamkeit geschenkt wurde wie in den neunziger Jahren. Wir finden auch bei den genannten Untersuchungen nichts von einem solchen Befunde erwähnt. Die Organismen dürften wohl übersehen worden sein.

Besser[1] untersuchte die normalen Nasenschleimhäute von 57 Männern und fand im Ganzen 16 verschiedene Arten; darunter 11 verschiedene Kokken und 5 verschiedene Stäbchen. Von pathogenen Keimen ermittelte er in 14 Fällen Pneumonie Fränkel, 2 Mal Pneumonie Friedländer und 7 Mal Streptokokken. Mit Pneumonie Fränkel waren auch Staphylokokken vergesellschaftet.

Die Befunde von Paulsen[2], die ein Jahr später gemacht wurden, weichen insofern etwas von den Besser'schen ab, als Staphylococcus aureus und Pneumonie Friedländer sich nicht zeigten. Für Pneumonie Fränkel lässt es der Autor unentschieden. Dagegen fanden sich 3 verschiedene Stäbchen und 5 verschiedene Kokken.

Weitere 24 Untersuchungen, die er über Schnupfenfälle anstellte, ergaben ihm im Ganzen dasselbe Resultat; jedoch fanden sich jetzt in mehreren Fällen Staphylokokken. Paulsen knüpft daran die Bemerkung, dass wohl keiner von den gefundenen Organismen als specifischer Erreger für den Schnupfen angesehen werden dürfe. Möglicher Weise könne aber der Micr. pyogenes aureus in einem causalen Zusammenhange mit dem Schnupfen stehen. Dagegen wendet Besser ein, dass dieser Organismus auch in normalen Nasen gefunden würde.

Das ist zwar richtig — auch Wright[3] berichtet aus dieser Zeit, dass er Staphylococcus aureus in gesunden Nasen angetroffen habe und

---

[1] Besser, Ueber die Bakterien der normalen Luftwege. Ziegler's *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie.* Bd. VI.

[2] Paulsen, Mikroorganismen in der gesunden Nasenhöhle und beim acuten Schnupfen. Physiologischer Verein zu Kiel. Vortrag am 3. III. 1890. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. VIII. S. 344.

[3] Wright, Nasal Bacteria in health. *New-York med. Journal.* 1889. 27. Jahrg. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. VII. S. 135.



wir fanden sie ebenfalls da — aber das würde noch kein Beweis gegen die eventuelle Virulenz derselben bei erkrankten Schleimhäuten in Schnupfenfällen sein. Die pathogene Wirkung könnte sich ja möglicher Weise erst äussern, wenn eine reichliche Menge Staphylokokken auf bereits afficirte Schleimhäute gelangte.

Hajek[1] nahm auch an, dass die normale Nasenschleimhaut nur Luftbakterien beherbergte, und Thomson[2], welcher 11 gesunde Nasen untersuchte, spricht ebenfalls davon, dass kaum pathogene Organismen vorhanden gewesen seien.

Bei Beginn des Schnupfens soll nach Hajek entweder nur eine Art vertreten oder eine Art besonders vorherrschend sein und zwar ein Diplococcus mit Kapseln (der Beschreibung nach kann es Pneumonie Fränkel nicht sein). Später sollen sich 4 bis 5 andere Arten noch hinzugesellen; so unter anderen Friedländer, Streptokokken, Staphylokokken.

Ob freilich jeder Schnupfen so schematisch verläuft, scheint mir sehr zweifelhaft, da im Gegentheil mehrere zum Vergleich herangezogene Nasenaffectionen nur selten ganz dieselben Bakterien und das gleiche Mengenverhältniss derselben aufweisen. Bei Untersuchung eines grösseren Materials ist dies leicht zu constatiren. —

Unterdessen wurden in der folgenden Periode die Pseudodiphtheriebacillen immer bekannter und wir finden nun auch bei de Simoni[3], der am Ende der neunziger Jahre systematisch normale und kranke Nasenschleimhäute untersuchte, die schon von Hoffmann-Wellenhof[4] 1887 gemachte Angabe bestätigt, dass in der Nase Pseudodiphtheriestäbchen „nicht selten“ vorkommen. Besonders seien sie bei Kindern anzutreffen, bei katarrhalischen und chronischen Entzündungen. Er hält sie für harmlos, wie auch alle übrigen Organismen, die er fand. Allerdings lässt er bei drei anderen Untersuchungen über chronische katarrhalische Rhinitis, bei der einmal ausschliesslich Pseudodiphtherie-

---

[1] Hajek, Die Bakterien bei der acuten und chronischen Coryza, sowie bei der Ozaena und deren Beziehungen zu den genannten Krankheiten. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1888. Nr. 33. S. 659.

[2] Thomson und Hewlett, Mikroorganismus in the healty nose. *The Lancet.* 1895. 1. Jahrg. — Ref. *Centralblatt für Bakterien.* Bd. XVIII. S. 751.

[3] de Simoni, Ueber das häufige Vorkommen von Pseudodiphtheriebacillen auf der Nasenschleimhaut. *L'ufficiale Sanitario.* Mai 1899. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. Bd. XXVI. S. 458.

Derselbe, Beitrag zur Morphologie u. Biologie der Pseudodiphtheriebacillen. *Ebenda.* 1899. Bd. XXVI. S. 673.

[4] Hoffmann-Wellenhof, *Wiener med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 3 u. 4



bacillen, das zweite Mal Coli, das dritte Mal fötide pyogene Bacillen gefunden wurden, doch die Möglichkeit offen, dass die Entzündung den Mikroorganismen zuzuschreiben gewesen sei.

Abgesehen von diesen speciellen Untersuchungen wurden Pseudodiphtheriebacillen gelegentlich in der Nase bei Nasendiphtherie von Peters[1] und R. O. Neumann[2], bei Rhinitis fibrinosa von Hoffmann[3], Gerber und Podack[4], bei Ozaena von Hecht[5] und de Simoni[6] gefunden, so dass das recht häufige Vorhandensein derselben ausser allem Zweifel steht, trotz der negativen Angaben der erstgenannten Autoren. Es ist das auch nach der heutigen Kenntniss der Ubiquität der Pseudodiphtheriebacillen gar nicht wunderbar. Hat man sie doch fast überall angetroffen, wo man auch andere Bakterien suchte. Axenfeld[7] fand sie im Conjunctivalsack, Fränkel[8] in den Nasennebenhöhlen, Campell[9] in der Milch, Freimut und Petruschky[10] bei Noma, Wälsch[11] bei Pemphigus vegetans, Sondeck[12] in der Luft, Hallé[13] in der Vulva, Bonhoff[14] bei Cerebrospinalmeningitis, de Simoni[15] bei

---

[1] Peters, *Sitzungsberichte der niederrhein. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Bonn.* 1896.

[2] R. O. Neumann, Virulente Diphtherie bei einfacher Rhinitis. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXI. S. 33.

[3] Hoffmann, v. Behring, Diphtherie. *Bibliothek* von Coler. 1901. Bd. II. S. 128.

[4] Gerber und Podack, Ueber die Beziehungen der sogen. primären Rhinitis fibrinosa und des sogen. Pseudodiphtheriebacillus zum Klebs-Löffler'schen Diphtheriebacillus. *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* Nr. 54. S. 62.

[5] Hecht, Zur Ozaenafrage. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 7.

[6] A. a. O.

[7] Axenfeld, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 9.

[8] E. Fränkel, Beiträge zur Pathologie und Aetiologie der Nasennebenhöhlenerkrankungen. Virchow's *Archiv.* 1896. Bd. CXLIII.

[9] Campell Mc Clare, Ueber einen in der Milch gefundenen Bacillus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 26.

[10] Freymuth und Petruschky, Zweiter Fall von Diphtherienoma. *Ebenda.* 1898. Nr. 38.

[11] Wälsch, Ueber einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1899. Bd. L. S. 71.

[12] Sudeck, Ueber das Vorkommen von diphtherieähnlichen Bacillen in der Luft. *Festschrift z. Feier d. 80jähr. Bestehens d. ärztl. Vereins zu Hamburg.* Leipzig 1896.

[13] Hallé, Recherches bactériologiques sur le canal génitale de la femme. *Annales de Gynécologie et l'Obstétrique.* 1899. T. LI. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVI. S. 645.

[14] Bonhoff, Ueber einen Fall von Cerebrospinalmeningitis und den Diplococcus intracellularis. *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 3. S. 81.

[15] A. a. O.



eiteriger Otitis, Nakanishi[1] in Vaccinepusteln, Ficker[2] auf der Haut bei Mensch und Rind, Czaplewski[3] in der Lymphe und ich selbst in der Conjunctiva, im Rachen, in einem Furunkel, in der Lymphe, in einem Gehirnabscess, in der Luft und im Gonorrhoeeiter.

Um so leichter, glaube ich, wird es zu beweisen sein, dass dieser Organismus immer in der Nase, bald in sehr grossen Mengen, bald in kleiner Anzahl vorhanden ist, ganz gleichgültig, ob die Nase normal oder die Schleimhäute afficirt sind.

Zur Untersuchung dienten männliche und weibliche Individuen aller Altersclassen, darunter eine grosse Reihe Kinder, deren Conjunctivalsack zu gleicher Zeit mit in den Bereich der bakteriologischen Betrachtung gezogen wurde. Viele Patienten mit irgend einer Nasenaffection standen mir aus der Würzburger Poliklinik, der Augenklinik und der hiesigen Nasenklinik zur Verfügung. Um vergleichsweise eine grössere Serie normaler Nasen auf einmal untersuchen zu können, entnahm ich mir einige Male von 20 bis 30 Studenten Nasensecret.

Das übrige Material erhielt ich zufällig durch Praktikanten oder andere Herren, die im Institute anwesend waren. Einige Male konnte ich von ein und derselben Person während einer normalen Periode und während eines Schnupfens Secret bekommen und ich selbst war in der Lage, während einer 5jährigen Dauer bei mir 11 verschiedene Schnupfen zu beobachten, von denen 8 Anfälle genau registrirt und bakteriologisch untersucht wurden. Auch die Zeit zwischen den Anfällen diente zur weiteren Prüfung der Nasenflora.

Die bakteriologischen Ermittelungen wurden bei Schnupfenfällen theils zu Anfang, theils auf der Höhe, theils am Ende des Schnupfens ausgeführt, vielfach, wenn es angängig war, auch kürzere oder längere Zeit nach vollständiger Wiederherstellung des Patienten.

Die Technik der Secretentnahme war sehr einfach. Entweder wischte ich — besonders bei kleinen Kindern — mittels eines mit steriler Watte umwickelten Drahtes, Stäbchens oder einer Pincette die Nasenhöhle aus, nachdem die Nasenöffnung vorher mit Watte inwendig und auswendig gereinigt worden war, oder ich liess — besonders bei erwachsenen Per-

[1] Nakanishi, Bacillus variabilis lymphae vaccinalis. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXVII. Nr. 18/19.

[2] Ficker, Ueber den von Nakanishi aus Vaccinepusteln gezüchteten neuen Bacillus. *Ebenda.* Bd. XXVIII. Nr. 17.

[3] Czaplewski, Zur Bakteriologie der Lymphe. *Deutsche med. Wochenschrift.* Bd. XXVI. Nr. 15.



sonen — das Nasensecret herausniesen. Zu diesem Zwecke musste ebenfalls die Nasenöffnung innen und aussen gereinigt werden und dann nieste der Patient unter Verschluss des einen Nasenloches etwas Secret auf eine untergehaltene Petrischale, welche den erstarrten Nährboden enthielt. Bei reichlichem Secret in der Nase liess ich vorher die überschüssige Menge abschnauben, mit Ausnahme der Fälle, in denen die aus Schleim oder Eiter bestehenden Secretballen speciell untersucht werden sollten. Auf diese Weise gelangt nur wenig Nasenflüssigkeit in Form eines feinvertheilten Sprühregens auf die Platte und die auf dem Nährboden entstehenden Keime lassen sich nun leicht bei 60facher Vergrösserung diagnosticiren.

Zur quantitativen Bestimmung der Bakterienmenge eignet sich diese Methode natürlich nicht, immerhin lässt sich bei einer Anzahl von Vergleichsplatten ein gewisses Urtheil abgeben, ob sehr viel oder sehr wenig Keime vorhanden sind. Da die Menge derselben aber von der Menge des aufgebrachten Secretes abhängt, so müsste man vor allen Dingen wissen, wieviel Secret auf die Platte gelangt ist.

Für solche quantitative Bestimmung scheint mir aber nur eine Methode brauchbar, nämlich die abgesonderte Flüssigkeit während einer Dauer von 6 oder 12 Stunden aufzufangen, zu messen, und davon $^1/_{10}$ ccm bezw. Bruchtheile davon zu Plattenaussaaten zu verwenden.

Ich habe dies bei zwei meiner verschiedenen Schnupfen ausgeführt und ganz befriedigende Resultate erhalten. Besonderen Werth hat die ganze Zählung aber nicht.

Als Nährboden wurde regelmässig Glycerinagar benützt. Aber auch Löffler-Serum, Ascitesagar, Hammelserum, gewöhnlicher Agar und Gelatine kam zur Anwendung. Einige Versuche sind auch mit Quittenschleimagar gemacht worden.

Im Ganzen standen mir 206 Personen zur Verfügung, an denen im Ganzen 230 Untersuchungen ausgeführt wurden. Davon entfielen auf normale Nasen 111, auf Nasenaffectionen irgend welcher Art 95 Fälle.

Im Interesse der Leser beabsichtige ich aber nicht, jeden Fall einzeln nach Anamnese, Befund, Thierexperiment u. s. w. mitzutheilen, sondern werde, soweit es angängig ist, nur summarisch berichten.

Die gefundenen Bakterien wurden mit bekannten zu identificiren gesucht, was bis auf einige wenige gelang.

Es wurden überhaupt gefunden:

Micrococcus pyogenes albus, aureus und citreus, Streptococcus pyogenes und Strept. lanceolatus, Micr. roseus, ein

grau weisser Coccus, ein mir unbekannter Streptococcus, dessen Colonieen auf den Platten stecknadelköpfchengross, erhaben, saftig und glasig hell erschienen, Sarcina flava, aurantiaca, Bact. coli, Bact. lactis aërogenes, Bact. pneumoniae Friedländer, Bact. septicaemiae haemorrhagicae, Bact. ozaenae, Bac. mesentericus fuscus, Bacill. mesentericus vulgatus, ein tyrothrixähnliches Stäbchen, Bact. fluorescens liquefaciens, Bact. fuscum, rothe und weisse Hefe, Penicillium glaucum, Aspergillus Mucor, zwei verschiedene Actinomyceten, echte Diphtheriebacillen, Pseudodiphtheriebacillen und zwar die üppigere Form in allen Abstufungen und zartere. Ausserdem noch gelegentlich einzelne Kokken mit einer Spur gelblicher oder bräunlicher Verfärbung.

Es scheint somit die Menge der verschiedenen Organismen ziemlich bedeutend zu sein, doch schmilzt die Zahl erheblich zusammen, wenn man alle die Bakterien ausschaltet, die sich nur seltener finden, und nur die in Rechnung zieht, die so zu sagen die „Stammgäste“ in der Nase bilden.

Hierzu gehören in erster Linie: Pseudodiphtheriebacillen und Micr. pyogenes albus.

Erheblich weniger findet sich: Micr. pyogenes aureus, Streptococcus lanceolatus, Bact. pneumoniae Friedl., ein grauer Micrococcus.

In noch geringerer Anzahl sind vorhanden: Micr. pyogenes citreus, Coli, Diphtheriebacillen, Streptococcus pyogenes, Sarcinen und Schimmelpilze.

Die übrigen Arten Organismen treten ganz zurück.

Das Procentverhältniss ist folgendes:

Es finden sich

bei normalen Nasen:				bei afficirten Nasen:		
in	98 bis 100	Proc.	Pseudodiphtheriebacillen	in 97	Proc.	der Fälle
„	98	„	Micr. pyogenes albus	„ 86	„	„
„	30	„	Micr. pyogenes aureus	„ 20	„	„
„	4	„	Streptococcus lanceolatus	„ 22	„	„
„	6	„	Bact. pneumoniae Friedl.	„ 12	„	„
„	8	„	Grauer Micrococcus	„ 16	„	„
„	12	„	Micr. pyogenes citreus	„ 6	„	„
„	12	„	Bacterium coli	„ 10	„	„



bei normalen Nasen:				bei afficirten Nasen:			
in	2	Procent	Streptococcus pyogenes	in	12	Proc.	der Fälle
„	—	„	Diphtheriebacillen	„	8	„	„
„	20	„	Schimmelpilze	„	16	„	„
„	8	„	Sarcinen	„	6	„	„
„	3	„	Bact. ozaenae	„	4	„	„
„	4	„	Bact. lactis aërogenes	„	4	„	„
„	—	„	Bact. septic. haemorrh.	„	2	„	„
„	3	„	Bacill. mesentericus	„	3	„	„
„	2	„	Hefen	„	3	„	„
„	4	„	Micr. roseus	„	2	„	„
„	1	„	Bact. fluorescens	„	2	„	„

Selten findet man eine grössere Menge verschiedener Bakterien in einer Nase zusammen, sei es nun auf gesunder oder kranker Schleimhaut. Gewöhnlich sind es nur drei bis vier Arten, die in verschiedener Combination und verschiedenen Mengenverhältnissen auftreten. So trifft man in der grösseren Zahl von Fällen eine reichliche Anzahl Micrococcus pyogenes albus mit ebensoviel Pseudodiphtheriebacillen, daneben vielleicht noch einzelne Coli- oder Lactis aërogenes-Colonieen. Oder die Pseudodiphtheriebacillen sind in der Ueberzahl vorhanden, daneben aber noch geringe Mengen von Micr. pyogenes aureus und albus. Das Mengenverhältniss der verschiedenen Arten kann aber auch so sein, dass von Pseudodiphtheriebacillen nur einzelne Colonieen wahrgenommen werden, während vielleicht Diphtherie, Streptokokken und Micr. pyogenes albus in grösserer Zahl anwesend sind. Die Mischungen sind jedenfalls ganz verschiedene und es stimmen kaum zwei Fälle absolut überein. Es ist auch scheinbar ganz gleichgültig, ob man am Anfang oder am Ende des Schnupfens untersucht.

Das Eine haben sie aber wohl immer gemeinsam, dass nämich Pseudodiphtheriebacillen **in jeder Nase** zu finden sind und zwar in der normalen wie in der afficirten. Die wenigen Male, in denen ich den Organismus nicht finden konnte, darf man annehmen, dass durch ungünstige Vertheilung des Materials auf der Platte oder wegen Ueberwucherung durch andere Bakterien sie mir entgangen sind.

Im Grossen und Ganzen kommen, wie die kleine Tabelle ergiebt, in gesunden und kranken Nasen dieselben Bakterien vor, mit Ausnahme der Diphtheriebacillen, die ich in den untersuchten gesunden Nasen nicht fand, wohl aber von mir und auch von anderer Seite bei von Diphtherie wieder hergestellten Patienten angetroffen wurden.[1] Die

[1] A. a. O.

Procentverhältnisse verschieben sich zwischen gesunden und kranken Nasen insofern, als einige sonst pathogene Arten, wie Streptococcus lanceolatus, Bact. pneumoniae Friedl., eine graue Kokkenart, Streptococcus pyogenes und Diphtheriebacillen bei kranken Nasen häufiger angetroffen wurden.

Inwieweit diese Thatsache mit der Entstehung und dem Verlauf des Schnupfens in Beziehung gebracht werden kann, ist nicht ohne Weiteres so leicht zu entscheiden. Ich möchte glauben, dass sie — wir kommen unten noch einmal darauf zurück — mittelbar eine gewisse Rolle zu spielen in der Lage sind.

Die in so vielen Fällen angetroffenen weissen Mikrokokken scheinen weniger bedeutungsvoll und die stets anwesenden Pseudodiphtheriestäbchen sind diesen wahrscheinlich an die Seite zu stellen, doch wird man erst einen sicheren Schluss ziehen können, wenn man den dem Diphtheriebacillus so nahe stehenden Organismus auf seine biologischen und pathogenen Eigenschaften, so weit sie für eine Mitbetheiligung an der Nasenaffection in Betracht kommen, prüft.

In der Nase befinden sich als sogenannte Pseudodiphtheriebacillen zwei einander sehr ähnliche und in ihren extremsten Formen doch auch wieder verschiedene Arten diphtherieähnliche Stäbchen, von denen die üppiger und saftiger wachsenden von v. Hoffmann-Wellenhof 1887 entdeckt, die zarter und dünner auftretenden von Neisser und Kuschbert als Xerosebacillen beschrieben wurden. Beide Spielarten sind — wenn ich mich an die zahlreichen Litteraturangaben und an das halte, was wir bei unseren vergleichenden Untersuchungen[1] gesehen haben — durch vielfache Uebergänge mit einander verbunden, wodurch es äusserst schwer werden kann, diese Varietäten aus einander zu halten. Immerhin will es mir nach meinen Beobachtungen scheinen, als hätte man — wenigstens bei frisch isolirten Culturen — an der Ueppigkeit des Wachsthums doch ein Mittel bei der Hand, welches diagnostisch kaum im Stiche lässt. Allerdings geht bei Uebertragung auf andere Nährböden und durch öfteres Abstechen dieses Charakteristicum manchmal verloren.

Form und Grössenverhältnisse der Stäbchen selbst geben leider keine sichere Unterscheidungsmöglichkeit.

Eins ist aber der Beachtung noch werth: Der „Xerosebacillus" kommt auf Glycerinagar im Gegensatz zum Hoffmann-Wellenhof'schen

[1] Lehmann u. Neumann, *Atlas u. Grundriss der Bakteriologie.* 2. Aufl. 1899.

Stäbchen bei frischen Isolirungen verhältnissmässig langsam zum Vorschein. Man kann in manchen Fällen erst am dritten Tage trotz Brüttemperatur Colonieen entdecken und diese sind oft so winzig klein, dass es gewiss nicht immer leicht ist, besonders wenn sie nur in wenigen Exemplaren vorhanden sind, sie aufzufinden. Ich kann mir auch dadurch nur die negativen Ergebnisse verschiedener Autoren, denen die Pseudodiphtheriebacillen bei ihren Secretuntersuchungen entgingen, erklären. Denn man darf sicher annehmen, dass sie auch in jenen Fällen vorhanden waren.

Wenn nun auch schliesslich nicht viel davon abhängt, ob man die üppigere oder zartere Varietät der Pseudodiphtherieorganismen diagnosticirt oder sie vielleicht auch einmal ganz übersieht, so nimmt doch die ganze Frage eine andere Gestalt an, wenn es sich um gleichzeitige Anwesenheit von echten Diphtheriebacillen in der Nase handelt oder wenn die Frage beantwortet werden soll, ob wirkliche Diphtherie vorliegt.

Diese Fälle sind in der Praxis nicht allzu selten und es ist dann um so wichtiger, die Schwierigkeiten zu kennen, die sich bei der Diagnose entgegenstellen können. Leider stehen uns, um uns aus dem Dilemma heraus zu helfen, nicht allzuviel Mittel zur Verfügung, wenn auch in der Riesenlitteratur, die über diesen Punkt vorliegt, der Versuch oft gemacht worden ist, charakteristische Unterschiede für die Diphtheriebacillen gegenüber den Pseudodiphtheriestäbchen herauszufinden.

Im Wesentlichen ist es ja doch nur die Form und Grösse der Stäbchen, die Plattencultur, die Säurebildung, die Körnchenfärbung und die Pathogenität, alles Factoren, über deren diagnostischen Werth die Meinungen der Autoren sehr aus einander gehen und die nur darin übereinstimmen, dass diese Factoren hier und da im Stiche lassen und vielleicht mit Ausnahme der Pathogenität nicht immer genügend sicher sind.

Diese Anschauung vertritt z. B. Schanz[1], welcher meint, man könne Diphtherie und Pseudodiphtherie wegen der grossen Variabilität nicht immer unterscheiden. Auch Peters[2] schliesst sich ihm darin an und ebenso Glücksmann[3].

---

[1] **Schanz**, Die Bedeutung des sogen. Xerosebacillus bei der Diagnose der Diphtherie. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1896. Nr. 12.

[2] **Peters**, Ueber das Verhältniss der Xerosebacillen zu den Diphtheriebacillen nebst Bemerkungen über die Conjunctivitis crouposa. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1896. Bd. XX. S. 595.

[3] **Glücksmann**, Ueber die bakteriologische Diagnose bei Diphtherie. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXVI. S. 417.



Ganz die gegentheilge Ansicht vertreten Guthmann[1], welcher beide Organismen auf Glycerinagar unterscheiden will. Dräer[2] braucht das Thierexperiment nur im Nothfalle, Preisich[3] erkennt beide durch morphologische Unterschiede, ebenso Hoffmann-Wellenhof[4], Abbott[5], Escherich[6], Abel[7], Kresling[8] und Kurth.[9]

Dem Neisser'schen Färbeverfahren wird besondere Bedeutung bei der Differenzialdiagnose zugemessen von C. Fränkel[10], Golowkoff[11], Neisser[12], Heinersdorff.[13] Ohne grössere Bedeutung ist es nach der Meinung von Spirig[14], Reichenbach[15], Behring.[16]

Es scheint also nach so widersprechenden Ansichten über den Werth der morphologischen und biologischen Merkmale nur das Thierexperiment als ausschlaggebend herangezogen werden zu können, eine Meinung, welche von Löffler, Behring, Abel, Glücksmann, auch von Schanz und Peters vertreten wird.

---

[1] Guthmann, Ueber die bakteriologische Diagnose der Diphtherie. *Dissertation.* Strassburg 1896.

[2] Dräer, Die bakteriologische u. klinische Diagnose der Diphtherie. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 18.

[3] Preisich, Zur Bakteriologie der Diphtherie und über Mischinfection. *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* Bd XLVIII. S. 271.

[4] Hoffmann-Wellenhof, *Wiener med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 3 u. 4.

[5] Abbott, The etiology of membranous rhinitis. *The medical.* News 1893.

[6] Escherich, Zur Frage des Pseudodiphtheriebacillus und der diagnostischen Bedeutung der Löfflerbacillen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1893. Nr. 21.

[7] Abel, Der Diphtheriebacillus unter besonderer Berücksichtigung seiner Bedeutung für die Praxis. *Archiv für Heilkunde.* Wien 1897. Hft. 4 u. 5.

[8] Kresling, Die bakteriologische Untersuchung der diphtherieverdächtigen Halsbeläge. *Pharmac. Zeitschrift für Russland.* Petersburg 1896.

[9] Kurth, Ueber die Diagnose des Diphtheriebacillus unter Berücksichtigung abweichender Culturformen desselben. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXVIII. S. 409.

[10] C. Fränkel, Die Unterscheidung des echten und des falschen Diphtheriebacillus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 50.

[11] Golowkoff, Ueber Nährböden für die bakteriologische Diphtheriediagnose. *Dissertation.* Petersburg 1898. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXV. S. 392.

[12] Neisser, Zur Differentialdiagnose des Diphtheriebacillus. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXIV. S. 443.

[13] Heinersdorff, Zur Schnelldiagnose der Diphtherie, speciell der Diphtherie der Conjunctivitis. *Archiv f. Ophthalm.* Bd. XLVI. S. 1.

[14] Spirig, Ueber die Diphtheriebacillen einer Hausepidemie. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXX.

[15] Reichenbach, Ein Fall von Rhinitis fibrinosa mit Diphtheriebacillen. *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XXXVIII. S. 486.

[16] Behring, Diphtherie. *Bibliothek* von Coler. S. 134.



Ein positives Thierexperiment würde dann für Diphtheriebacillen, ein negatives für Pseudodiphtheriebacillen sprechen. Dieser Auffassung schliesst sich auch Slavyk und Manicantide[1] und Preisich an, doch wird sie von anderer Seite nicht getheilt und zwar von denen nicht, die in den Pseudodiphtheriebacillen nur eine avirulente resp. abgeschwächte Diphtherie erblicken z. B. von Roux[2] und Schanz[3]. Nach diesen Autoren würde ein negatives Thierexperiment für avirulente Diphtheriebacillen sprechen.

Es ist aber ein grosser Unterschied, ob man es mit avirulenten Diphtheriebacillen oder nur mit einem diphtherieähnlichen Organismus zu thun hat, der gar keine Virulenz besitzt. Dort würden also wirkliche Diphtheriebacillen vorliegen, die jeden Augenblick wieder virulent werden könnten, hier aber nur ein harmloser Saprophyt.

Und auf dieser Basis gehen wieder die Ansichten der Autoren aus einander, indem Roux die Diphtheriebacillen und Pseudodiphtheriebacillen für dieselben Organismen hält, nur mit veränderter Virulenz, während Löffler, Neisser, Hoffmann-Wellenhof und Behring die beiden Organismen als verschiedene Bakterienarten ansehen, die mit einander gar nichts, bis auf einige morphologische und biologische Eigenschaften, gemeinsam haben.

Eins bliebe dabei aber sonderbar: Es sind eine Reihe Fälle beschrieben, z. B. von Spronk[4], Bongert[5], Wälsch[6], bei denen ein in allen Eigenschaften als Pseudodiphtheriebacillus anzusprechender Organismus doch eine pathogene Wirkung aufwies, die sich durch Bildung eines Oedems beim Versuchsthiere, bezw. durch Tödtung von Mäusen kundgab. Die Erklärung ist leicht gegeben von Denen, welche die Pseudodiphtheriebacillen und die Diphtheriebacillen für dieselben Organismen halten: Dann lag in diesem

---

[1] Slawyk u. Manicantide, Untersuchungen über 30 verschiedene Diphtheriestämme mit Rücksicht auf die Variabilität derselben. *Diese Zeitschrift*. 1898. Bd. XXIX. S. 181.

[2] Roux. Ref. bei Behring, Diphtherie. *Bibliothek* von Coler.

[3] Schanz, Der sogen. Xerosebacillus u. die ungiftigen Löffler'schen Bacillen. *Diese Zeitschrift*. 1899. Bd. XXXII. S. 435.

[4] Spronk, Ueber die vermeintlichen „schwachvirulenten Diphtheriebacillen" des Conjunctivalsackes und die Differenzirung von den echten Bacillen mittels des Behring'schen Heilserums. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1896. Nr. 36.

[5] Bongert, Corynethrix pseudotuberculosis murium. *Diese Zeitschrift*. 1901. Bd. XXXVII. S. 448.

[6] Wälsch, Ueber einen Befund bei Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen zur Differenzialdiagnose zwischen Diphtherie u. Pseudodiphtherie. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1899. Bd. L. S. 71.



Falle eine abgeschwächte Diphtherie vor. Vom Standpunkte der anderen Autoren aus gesehen, müssten die wirklichen Pseudodiphtheriebacillen virulent geworden sein.

Dieser Annahme steht aber gegenüber, dass wir bis jetzt noch keinen sicheren Beweis für das Virulentwerden von Pseudodiphtheriebacillen haben, denn für die eine Angabe von Hewlett und Knight[1], welche durch Thierpassage eine Virulenz bei Pseudodiphtheriebacillen erlangt bezw. die Pseudodiphtheriebacillen in echte Diphtheriebacillen überführt haben wollen, liegt meines Wissens noch keine Bestätigung vor.

Auch sprechen die Versuche von Preisich und Simoni, die jegliche Pathogenität der Pseudodiphtheriebacillen vermissen liessen, nicht dafür.

So bleibt nur eine plausible Erklärung, wenn man die gefundenen Organismen für Pseudodiphtheriebacillen ansehen will, übrig, dass sie gelegentlich einmal — vielleicht bei Einführung grösserer Mengen oder besonderer Disposition des Körpers — pathologische Veränderungen hervorbringen können, ganz ähnlich, wie wir das auch schon von anderen sonst harmlosen Bakterien wissen. Diese Ansicht vertritt Peters und in gewissem Sinne auch Schanz, der allerdings einer Entstehung von toxischen Stoffen das Wort redet. So lange aber die Giftbildung der Pseudodiphtheriebacillen nicht erwiesen ist — und nach v. Behring bilden sie keine Gifte —, müssen wir wohl an der Auffassung festhalten, dass die Pseudodiphtheriebacillen mit Diphtheriebacillen nichts zu thun haben.

Es ist nun die Frage, ob wir uns bei den aus der Nase gezüchteten Pseudodiphtheriebacillen dieser Anschauung anschliessen können oder ob wir ihnen, ähnlich wie den Diphtheriebacillen, bei Nasenerkrankungen irgend eine Bedeutung zumessen sollen.

Die Diagnose: Pseudodiphtheriebacillus oder Diphtheriebacillus wurde in unseren Fällen gestellt auf Grund folgender Merkmale:

1. Form und Grösse der Stäbchen,
2. Körnchenfärbung,
3. Säure- oder Alkalibildung,
4. Wachsthum auf Löfflerserum und Glycerinagar,
5. Thierexperiment.

Ich kann mich weder den Einen, welche mit morphologischen Merkmalen allein die Diagnose zu stellen in der Lage sind, anschliessen,

[1] Hewlett u. Knight, The scalled Pseudodiphtheriebacillus and its relation to the Löfflerbacillus. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXIII. S. 793.



noch möchte ich mich mit dem Thierexperiment allein zufrieden geben. Vielmehr glaube ich, dass man am sichersten geht, wenn man nur aus der Summe aller in Betracht kommenden Merkmale seine Schlüsse zieht. Zwar muss ohne weiteres zugegeben werden, dass in vielen Fällen das eine oder andere Auskunftsmittel nicht erst zu Rathe gezogen werden braucht, dass man sogar auch zuweilen auf das Thierexperiment verzichten kann, aber im Allgemeinen dürfte dies nicht zu empfehlen sein. Das aber ist jedenfalls richtig, was Kossel in einem Referate über die Schanz'sche Arbeit[1], welcher behauptete, es sei ohne Thierexperiment nicht angängig, die Diphtheriediagnose in 24 Stunden zu stellen, sagt: „dass bei gründlicher Ausbildung und bei genügender Uebung dies recht wohl möglich sei.“ Wir hatten in Würzburg wie in Kiel sehr reichlich Gelegenheit, uns davon zu überzeugen.

Form und Grösse der Stäbchen spielen im Ausstrichpräparat und in der frisch gezüchteten Cultur eine wichtige Rolle, vielleicht bedeutender, als die Körnchenfärbung ist. Sie haben uns in den allermeisten Fällen, besonders dort, wo neben Pseudodiphtheriebacillen echte Diphtheriebacillen vorhanden waren, den richtigen Weg gezeigt. Durch sehr vieles Sehen beider Organismen neben einander in Schleim, Belägen, Secreten, Eiter und Membranen lernt das Auge sie doch so aus einander zu halten, dass man in vielen Fällen in der Lage ist, von vornherein die richtige Diagnose zu stellen.

Die Körnchenfärbung lässt in einer kleinen Reihe von Fällen im Stiche, indem bei Pseudodiphtheriebacillen sich einzelne gefärbte Körnchen zeigen, bei Diphtheriebacillen dagegen die Färbung nicht immer typisch ist. Das Gleiche können wir von der Alkalibildung bei Pseudodiphtheriestäbchen sagen. Es variiren eben die Eigenschaften der einzelnen Stämme zu sehr, als dass man sich auf dieselben absolut verlassen könnte. Ich verweise hier auf eine kleine Tabelle[2], in der die Abweichungen von der Norm bei verschiedenen Diphtherie und Pseudodiphtheriestämmen zusammengestellt sind.

Für die Differenzialdiagnose der verschiedenen Pseudodiphtheriebacillen empfehle ich Glycerinagar, weil auf diesem die üppigere und die zartere Art sehr schön zum Ausdruck kommt, viel besser als auf Löfflerserum. Zur Unterscheidung von den echten Diphtherie-

[1] Schanz, Die Schnelldiagnose der Löffler'schen Diphtheriebacillen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 3. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1897. Bd. XXII.

[2] Lehmann-Neumann, *Atlas und Grundriss der Bakteriologie.* 2. Aufl. S. 388/89.



bacillen soll selbstverständlich das Löfflerserum in erster Linie verwandt werden.

Das Thierexperiment mit Meerschweinchen und auch mit Mäusen wurde überall da in erster Linie angewendet, wo noch ein Zweifel bestand, ob wir es mit echten Diphtheriebacillen oder Pseudodiphtheriebacillen zu thun hatten, überall dort, wo wir von vornherein echte Diphtherie vermutheten (5 Fälle von Nasendiphtherie) und dann in zahlreichen Fällen, wo wir irgend welche pathogene Eigenschaften der aus kranken und gesunden Nasen isolirten Stäbchen ermitteln wollten.

Im Ganzen wurden mit diagnosticirten Pseudodiphtheriebacillen 78, mit diagnosticirten Diphtheriebacillen 8 Meerschweinchen inficirt und zwar gewöhnlich mit 3 ccm 48stündiger Pseudodiphtheriebouillon bezw. mit 1 ccm 48stündiger Diphtheriebouillon am Brustbein subcutan. Gelegentlich werden die Dosen der Pseudodiphtheriebouillon — wenn sie aus normalen Nasen isolirt waren — auf 5 ccm erhöht.

Das Ergebniss war folgendes:

Von den mit Diphtheriebouillon geimpften 8 Meerschweinchen starben 6. 2 blieben am Leben. Da die Stäbchen für die letzteren beiden Meerschweinchen aus typischen Diphtheriefällen — einer Augen- und einer Nasendiphtherie — gezüchtet waren und auch sonst alle Merkmale der Diphtheriebacillen aufwiesen, so muss man annehmen, dass hier zwei in ihrer Virulenz abgeschwächte Stämme vorlagen.

Von den mit Pseudodiphtheriebouillon geimpften 78 Meerschweinchen starb nicht ein einziges.

45 Thiere von diesen waren mit Material aus Schnupfenfällen injicirt, für die übrigen waren Pseudodiphtheriebacillen aus normalen Nasen verwendet worden.

3 Meerschweinchen der Schnupfenfälle zeigten an der Einstichstelle mehrere Tage bestehende Infiltrate, 1 Meerschweinchen ein sehr starkes Oedem, ein Thier ein schwaches Oedem, und ein drittes eine strangartige Verdickung.

Von den Meerschweinchen für normale Nasen konnte nur bei einem ein schwaches Oedem, bei einem anderen ein geringes Infiltrat, welches nach 5 bis 6 Tagen jedoch wieder verschwand, beobachtet werden.

Es würden also unter den mit Pseudodiphtherie geimpften Meerschweinchen 9·6 Procent eine mehr oder weniger erhebliche pathologische Veränderung aufzuweisen haben, eine Erfahrung, die mit den von anderen Autoren gemachten gut übereinstimmt.



Da keines dieser Thiere gestorben ist und doch relativ grössere Mengen injicirt bekommen hat, so kann den eingeimpften Organismen keine besondere Pathogenität nachgerühmt werden, mit Ausnahme der zwei Fälle, in denen ein starkes Oedem und eine strangartige Verdickung an der Injectionsstelle auftrat. Aber auch diese Symptome verschwanden wieder, während bei virulenten Diphtheriebacillen die Thiere regelmässig in 30 bis 48 Stunden (mit Ausnahme von einem Mal in 6 Tagen) eingingen. Dass man hier an abgeschwächte Diphtherie zu denken hätte, glaube ich verneinen zu müssen, weil alle übrigen klinischen Symptome und bakteriologischen Merkmale dagegen sprachen. Es dürfte sich eben hier, wie schon oben ausgesprochen wurde, so verhalten, dass ein wenig resistentes Thier auch von diesen Organismen, besonders wenn sie in grösserer Menge beigebracht werden, in Mitleidenschaft gezogen wird.

Um mit Reinculturen an anderen Thieren auch noch Versuche anzustellen, habe ich einige Mäuse sowohl mit der üppigen als auch mit der zarten Pseudodiphtherieform aus Schnupfen subcutan und intraperitoneal geimpft, ohne irgend welche Erscheinungen zu beobachten, obwohl ich subcutan 5 Oesen Reincultur und in die Bauchhöhle 1·0 ^{ccm} Bouillon einspritzte.

Endlich habe ich an mir selbst einen kleinen Versuch ausgeführt, indem ich mir eine halbe Agarstrichcultur Pseudodiphtheriebacillen aus einem Schnupfenfall in die normale Nasenhöhle eingestrichen habe. Der Erfolg war ein vollständig negativer. Um die voraussichtlich vor sich gehende Ausscheidung der Bakterien zu verfolgen, wurde das Secret vor dem Versuch und 3 Stunden nach dem Versuch untersucht. Ich konnte beim Vergleich der Resultate keinen wesentlichen Unterschied in der Zusammensetzung der Bakterienflora finden. Die Unmengen eingeführter Bakterien mussten bereits wieder heraus befördert sein.

Diese Beobachtung ist ein Analogon zu dem Experiment von Clair Thomson[1], welcher sich Prodigiosus in die Nase brachte und nach 2 Stunden nichts mehr davon vorfand.

Andererseits ist es aber sehr merkwürdig, in wie unendlich grosser Zahl die in normaler Weise vorhandenen Pseudodiphtheriebacillen oder besser, die ganze Bakterienflora auf den Schleimhäuten der Nase vorhanden sein muss. Ich fand z. B. bei einem meiner Schnupfen, nachdem ich von Morgens 7 bis Nachmittags 3 Uhr bereits 28 ^{ccm} Secret geliefert hatte, noch

[1] Thomson, The fate of microorganismus in inspired air. *The Lancet.* 1896, Jan. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1896. Bd. XIX.

in einem Cubikcentimeter des weiter gesammelten Ausflusses 23000 Keime. Darunter waren die Hälfte Colonieen Pseudodiphtheriebacillen, die andere Hälfte weisse Kokken, ein einziger orange Coccus. Es müssen also die Gäste ausserordentlich fest an der Schleimhaut sitzen, dass sie selbst durch eine solche Menge Secret nicht mit hinausgeführt werden können, oder unglaubliche Mengen immer vorhanden sein. Letzteres ist aber eigentlich nach meinen Beobachtungen über normale Nasen nicht anzunehmen und auch eine Berechnung von Clair Thomson[1], nach welcher in einer Stunde gewöhnlich im Mittel 1500 Keime eingeathmet werden sollen, die durch das Nasensecret aber doch immer wieder entfernt werden, spricht eigentlich auch dagegen.

Auf Grund aller dieser negativen Resultate muss man daher als sicher annehmen, dass der Pseudodiphtheriebacillus nur ein Saprophyt und ein harmloser constanter Bewohner des Nasenraumes ist, der mit irgend welcher Nasenaffection nichts zu thun hat.

Wie verhalten sich nun aber die anderen beim Schnupfen gefundenen Bakterien?

Die kleine Tabelle zeigte uns nächst der grossen Menge Pseudodiphtheriebacillen in 86 Procent der Fälle weisse Mikrokokken. Es ist dies an sich eine recht hohe Zahl, die aber an Bedeutung verliert, wenn man in Betracht zieht, dass auch in normalen Nasen dieselbe Menge und zwar noch mehr — bis 98 Procent — angetroffen wird. Ausserdem zeigten Infectionsversuche an Mäusen, dass keine Pathogenität vorlag. Auch dem Micr. pyogenes aureus scheint keine besondere Bedeutung beizumessen zu sein, da er auch in normalen Nasen in weit mehr Fällen anzutreffen ist. (Vergleiche das oben Gesagte bei Besser und Paulsen.)

Ein höheres Interesse gewinnen jedenfalls echte Diphtheriebacillen, Fränkel'sche und auch Friedländer'sche Pneumonie und Streptococcus pyogenes. Alle zeigen sich beim Schnupfen in bedeutend mehr Fällen als in der normalen Nase. So finden sich

Diphtheriebacillen	beim	Schnupfen	8	Mal	häufiger
Streptococcus lanceol.	„	„	5	„	„
Streptococcus pyogenes	„	„	6	„	„
Pneumonie Friedländer	„	„	2	„	„

als in normalen Nasen.

---

[1] A. a. O.



Diese Thatsache lässt doch die Vermuthung aufkommen, dass die genannten Organismen bei Nasenaffectionen betheiligt sind oder wenigstens betheiligt sein können.

Bei Diphtheriebacillen ist es längst erwiesen. Sehen wir von der sogenannten Rhinitis fibrinosa, der Nasenaffection mit Membranbildung, ab, so sind eine Menge Fälle bekannt,[1] in denen der virulente Diphtheriebacillus einen acuten Schnupfen veranlasst hat.

Ich glaube auch einen sicheren Fall dafür anführen zu können, wo Streptococcus lanceolatus die Ursache des acuten Schnupfens war. Dr. W. an der Augenklinik zu Würzburg zeigte in seiner Nase vor dem Schnupfen nur Pseudodiphtheriebacillen und weisse Kokken, während des äusserst heftigen Schnupfens mit katarrhalischer Conjunctivitis verbunden aber Unmassen von Fränkel'scher Pneumonie, die sich auch im Conjunctivalsack fanden. Nach Verlauf von 10 bis 14 Tagen waren die Pneumokokken kaum mehr vorhanden und der Schnupfen war auch verschwunden.

Für die alleinige Ursache, dass Streptococcus pyogenes und Pneumonie Friedländer den Schnupfen veranlassen könnten, habe ich keine directen Beweise, constatirt habe ich nur, dass beide, aus Schnupfenfällen gezüchtet, für Mäuse pathogen waren. Möglich könnte es immerhin sein, dass diese beiden Organismen oder vielleicht auch Micr. pyogenes aureus beim Entstehen der Schnupfen beitragen könnten, doch das ist nicht erwiesen.

Finden sich diese sonst pathogenen Organismen nicht, dann stehen wir, wenn man den Schnupfen als Infectionskrankheit ansehen will — und vieles spricht ja dafür — noch vor einem Räthsel, denn einen für die Erklärung aller Schnupfenfälle passenden und gut charakterisirten pathogenen Erreger hat man noch nicht gefunden.

Dass vorläufig die Aussicht, einen solchen zu finden, nicht gerade sehr gross ist, scheinen mir zwei Versuche zu bestätigen, die ich zu diesem Zwecke angestellt habe.

Ich sammelte bei zwei meiner sehr heftigen Schnupfen das Secret während einer Dauer von 12 Stunden in steriles Gefäss. Die Menge betrug ein Mal 42 ^{ccm}, das andere Mal 35 ^{ccm}. Von diesem nahm ich in beiden Fällen 18 ^{ccm}, um sie je einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle zu injiciren. Ausserdem noch je 3 ^{ccm}, um sie in einem Falle einer Maus unter die Haut, im anderen Falle in die Bauchhöhle zu bringen. Alle 4 Thiere blieben am Leben und zeigten nicht die geringsten Krankheits-

[1] Neumann, a. a. O.

symptome. Die erhebliche Injectionsmasse unter der Haut bei den Mäusen war am nächsten Tage bereits vollständig resorbirt.

Ich muss hinzufügen, dass sich auf den Glycerinagar- und Löfflerserumplatten, die mit diesem Secret angelegt waren, nur Pseudodiphtheriebacillen und weisse Mikrokokken fanden. Und zwar in sehr beträchtlichen Mengen.

Sieht man hier auch von der schon oben festgestellten Harmlosigkeit der Pseudodiphtheriebacillen und der weissen Mikroorganismen ab, so scheint doch in dem Secret auch kein anderer giftiger Organismus oder wenigstens keines seiner Toxine zugegen gewesen zu sein, obwohl das Secret auf der Höhe der Affection entnommen war und den Thieren Dosen injicirt wurden, wie sie sonst nicht gegeben werden. Auf diese Thatsache gestützt, könnte man entschieden geneigt sein, der Ansicht, dass der Schnupfen nur eine katarrhalische Affection der Nasenschleimhaut sei, beizutreten.

Die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen lassen sich folgendermaassen zusammenfassen.

1. Es wurden an 206 Personen 230 Untersuchungen ausgeführt. Davon entfielen auf normale Nasen 111, auf Nasenaffectionen irgend welcher Art 95 Untersuchungen.

2. Die Zahl der im Ganzen gefundenen Bakterienspecies betrug 19. Doch sind in der Mehrzahl der Fälle relativ wenig verschiedene neben einander vorhanden. Am häufigsten finden sich Pseudodiphtheriebacillen und weisse Mikrokokken. Weniger häufig orange, graue und gelbe Mikrokokken, Pneumonie Fränkel, Streptokokken, Pneumonie Friedländer, Diphtheriebacillen, vereinzelt Coli, Hefe, Schimmel, bunte Stäbchen, Sarcinen und noch einige andere Organismen.

3. Micrococcus pyogenes albus ist in 86 bis 90 Procent, Pseudodiphtheriebacillen sind in 98 Procent der Fälle anwesend, so dass man mit Recht behaupten kann, letztere finden sich in jeder gesunden und kranken Nase. Die zartere Form (Corynebact. xerosis) ist viel häufiger als die üppigere Form (Corynebact. pseudodiphtheriticum).

4. Beim Schnupfen treten die an sich pathogenen Organismen Pneumonie Fränkel und Friedländer, Streptococcus pyogenes und Diphtheriebacillen gegenüber den normalen Nasen mehr in den Vordergrund.

5. Der Pseudodiphtheriebacillus ist nicht virulent. 78 aus verschiedenen Nasen gezüchtete Stämme tödteten in keinem Falle Meerschweinchen. In einzelnen Fällen traten nur schwache Infiltrate an der Injectionsstelle auf. Der Organismus kann mit der Entstehung des Schnupfens nicht in Zusammenhang gebracht werden und ist nur als harmloser Saprophyt aufzufassen.

6. Sicher ist bewiesen, dass virulente Diphtheriebacillen und Fränkel's Pneumonie die klinischen Erscheinungen des gewöhnlichen Schnupfens hervorbringen können. Ob und in welcher Weise auch andere pathogene Keime daran betheiligt sind, bleibt noch zu beantworten.

7. Ein specifischer Erreger für den Schnupfen hat sich bei den Untersuchungen nicht ergeben.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorieen der Agglutination.

Von

Dr. **F. Neufeld,**
Assistenten am Institut.

I. Die Agglutination der Pneumokokken.

Seit der Entdeckung des Agglutinationsphänomens sind bekanntlich überaus zahlreiche Untersuchungen auf diesem neu erschlossenen Gebiete angestellt worden: einerseits studirte man an einer grossen Anzahl von Bakterien die Bedingungen, unter denen die Agglutination eintritt, und die Art und Weise, wie sie verläuft; andererseits bemühte man sich, in das eigentliche Wesen dieses räthselhaften Vorganges einzudringen, seine tiefere Bedeutung und seinen Zusammenhang mit anderen, bereits länger bekannten Thatsachen der Immunitätslehre zu erkennen. Bei all' diesen Untersuchungen haben die Fränkel'schen Pneumokokken verhältnissmässig geringe Berücksichtigung gefunden. Ja, wenn man, wie gewöhnlich, unter Agglutination einen Vorgang versteht, bei dem durch Zusatz von specifischem Serum die vorher getrennten Mikroorganismen einer Cultur in kurzer Zeit zu Haufen zusammengeballt werden, so ist eine Agglutination in diesem Sinne, wie sie den Gegenstand dieser Mittheilung bilden soll, bisher bei Pneumokokken überhaupt nicht beschrieben worden.

Rechnet man dagegen in einem weiteren Sinne des Wortes zur Agglutination auch die Erscheinung, dass ein Bcaterium, wenn man es



in einem specifischen Serum wachsen lässt, hier andere Wachsthumsform — nämlich ein Wachsthum in grossen Verbänden — annimmt, als in normalem Serum, dann ist ein derartiges Verhalten gerade beim Pneumococcus mit zuerst beobachtet worden, lange vor der Entdeckung der eigentlichen Agglutination, als deren Ausgangspunkt wohl allgemein die Veröffentlichungen von Gruber und Durham, sowie von R. Pfeiffer und seinen Mitarbeitern angesehen werden (1896).

Bereits im Jahre 1891 hat nämlich Metschnikoff[1] die Beobachtung mitgetheilt, dass Pneumokokken, wenn sie in das Serum eines immunisirten Kaninchens eingesät wurden, nach 24 Stunden nach Art von Streptokokken zu langen, vielfach gewundenen Ketten auswuchsen, während sie im normalen Kaninchenserum stets Diplokokkenform zeigten. Diese Thatsache wurde von einer Reihe von Autoren, Mosny, Kruse und Pansini, Washbourne u. A. bestätigt; dieselben fanden neben der Kettenbildung oft mehr oder weniger deutliche Zeichen von Wachsthumshemmung und Degeneration und suchten einen Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Immunität festzustellen. Besançon und Griffon[2] studirten diese Vorgänge weiterhin am Serum von Menschen, welche an Pneumonie oder auch an anderen, durch den Pneumococcus verursachten Krankheiten litten; sie fanden dieselben meist am Tage vor der Krisis deutlich ausgesprochen. Bei ihren recht zahlreichen Untersuchungen menschlichen und thierischen Blutserums berichten sie nur von einem Kaninchen, dessen Blut ausnahmsweise so stark wirksam war, dass in demselben auch noch dann, wenn es bis 1:50 verdünnt wurde, das charakteristische Wachsthum nach 24 Stunden eintrat. Ihre übrigen Mittheilungen beziehen sich ebenso wie die der anderen Autoren nur auf das Wachsthum in reinem Serum.

Somit fehlen also bei den bisherigen Beobachtungen zwei Kriterien, die wir von den Versuchen an anderen Bakterien her als wesentliche Merkmale der Agglutination anzusehen gewohnt sind: einmal, dass die Reaction auch in verdünntem Serum stattfindet, zweitens und hauptsächlich aber, dass sie beim Zusammenbringen von Serum und Cultur sogleich oder in kurzer Zeit auftritt. Diese Phänomene nun, welche bei Zusatz von agglutinirendem Serum in wechselndem Verhältniss zu einer Pneumokokkencultur alsbald auftreten, sollen im Folgenden vorzugsweise beschrieben werden: denn nur an ihnen lässt sich zeigen, wie die Pneumokokken in wesentlichen Punkten ein ganz abweichendes Verhalten von anderen agglutinirten Bakterien erkennen lassen, und wie sie daher geeignet sind, auf einige

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. V. p. 474.

[2] *Ebenda.* 1900.



allgemeine Fragen betreffs der Agglutination neues Licht zu werfen. Und gerade in diesen Besonderheiten der Pneumokokkenagglutination und in den Rückschlüssen, welche sich daraus auf das Wesen der Agglutination im Allgemeinen ergeben, scheint mir das Hauptinteresse derselben zu bestehen; eine praktische Wichtigkeit dagegen, wie der Typhus- und Cholera-Agglutination, dürfte ihr meiner Ansicht nach nur selten zukommen.

Dass die Thatsachen dieser Agglutination den bisherigen Untersuchern entgangen sind, lässt sich daraus erklären, dass die Gewinnung eines derartig agglutinirenden Serums keineswegs so leicht gelingt, wie bei Cholera oder Typhus: auch bei hoch immunisirten Thieren ist ein in unserem Sinne deutlich agglutinirendes Serum nicht etwa regelmässig, sondern nur unter besonderen Bedingungen zu erwarten, während sich ein immunisirendes Serum viel leichter herstellen lässt. Eher wäre es zu verwundern, dass bei dem Eifer, mit dem in so vielen Kliniken heutzutage die Agglutinationsvorgänge studirt werden, noch nicht über derartige Beobachtungen an dem Blute von Pneumonie-Reconvalescenten berichtet worden ist; denn solche Patienten liefern zwar durchaus nicht regelmässig, aber anscheinend doch nicht ganz selten ein kräftig agglutinirendes Serum. Doch bevor ich auf die Bedingungen zu sprechen komme, unter denen ein solches Serum auftritt, will ich die Wirkungen desselben beschreiben.

Auf gewisse Bakterien übt bekanntlich auch das normale Serum in reinem oder verdünntem Zustande mehr oder weniger stark agglutinirende Wirkung aus, eine Thatsache, deren ungenügende Berücksichtigung Anfangs zu manchen Fehlschlüssen Anlass gegeben hat. Beim Arbeiten mit den Diplokokken der Pneumonie sind Irrthümer nach dieser Richtung hin nicht zu befürchten; denn wenigstens das Serum von normalen Menschen und Kaninchen — auf welche Blutarten allein sich die folgenden Mittheilungen beziehen — brachte in einer grossen Anzahl von untersuchten Proben auch in unverdünntem Zustande niemals irgend welche Agglutination oder sonstige Formveränderung an eingebrachten Pneumokokken zu Stande.

Die Veränderungen nun, welche die Fränkel'schen Diplokokken bei Zusatz eines agglutinirenden Blutes erfahren, sind ganz verschieden, je nach der Concentration, in welcher das Blut einwirkt. Bei diesen Untersuchungen kamen in der Regel Bouillonculturen unseres Mikroorganismus zur Verwendung, und, wo nichts anderes bemerkt ist, beziehen sich alle folgenden Angaben auf eine 24- bis 48stündige Bouilloncultur, welche in wechselndem Verhältniss auf eine kleine, in einem Reagensrohr befindliche Quantität des Serums aufgegossen wurde, so dass sofort eine genügende Vermischung eintritt.

Mischt man nun gleiche Theile von agglutinirendem Serum und Pneumokokkenbouilloncultur, sei es im Reagensglase, sei es durch inniges Verreiben, je einer Platinöse Serum und Cultur auf einem Deckglase, so beobachtet man im hängenden Tropfen deutliche Quellungserscheinungen, die bei einem kräftig wirksamen Serum sofort oder nach einigen Minuten auftreten. Die einzelnen Kokken schwellen bis zum Doppelten und Dreifachen ihrer Grösse an, sie platten sich dabei an ihren Berührungsstellen, die sonst zugespitzt sind, gegen einander ab und die ganzen Contouren werden undeutlicher und verschwimmend. Bisweilen lässt sich deutlich erkennen, dass an diesem Quellungsprocess hauptsächlich die äusseren Schichten der Bakterienzelle betheiligt sind: sie wandeln sich in eine homogene, glasige Masse um, während in der Mitte des Coccus ein dunklerer, runder Kern zu sehen ist. Diese Vorgänge erwecken zunächst den Eindruck, als ob es sich um eine hochgradige Degeneration und um den Beginn der Auflösung des Bacteriums durch das Serum handelte. Dieser Eindruck wird bestärkt durch die Thatsache, dass derartig gequollene Pneumokokken ihre Färbbarkeit verloren haben. Sie nehmen, in der gewöhnlichen Weise getrocknet und fixirt, meist gar keinen Farbstoff an; setzt man zu dem flüssigen Tropfen vorsichtig eine Farblösung zu, so gelingt es höchstens, die beschriebenen dunkelen Körnchen in der Mitte der eigentlich gequollenen Massen zu färben, während diese selbst ungefärbt bleiben.

Trotzdem man also auf den ersten Blick geneigt sein könnte, in diesen Vorgängen die beginnende Vernichtung des Bacteriums durch das specifische Serum und die Ursache der immunisirenden Wirkung des letzteren zu sehen, so mahnen doch weitere Beobachtungen zu einem vorsichtigeren Urtheil. Zunächst handelt es sich zweifellos nicht um ein Phänomen, das mit dem Leben und Absterben der Bakterienzelle in nothwendigem Zusammenhange steht; denn dasselbe lässt sich in ganz derselben Weise beobachten an abgetödteten Pneumokokken, ja selbst an solchen, die Stunden lang im Dampftopf gekocht sind. Andererseits führen auch diese Vorgänge in der Regel weder zur völligen Auflösung — eine solche habe ich nie mit Sicherheit beobachtet, und lasse es dahingestellt, ob sie vorkommt — noch auch zur Abtödtung des Bacteriums: denn auch aus hängenden Tropfen, in denen alle Ketten die stärksten Quellungserscheinungen boten, liess sich durch Züchtung eine reichliche und völlig normale Cultur gewinnen. Schliesslich kann ich der beschriebenen Erscheinung schon deshalb keine directe Beziehung zu Immunitätsvorgängen zuschreiben, weil ich oft kräftig immunisirende Sera in Händen gehabt habe, die keine Spur davon zeigten.

Die erwähnten Veränderungen an den Pneumokokkenketten nehmen

im weiteren Verlaufe noch zu; die Grenzen der einzelnen Kokken gegen einander werden undeutlicher, so dass eine so gequollene Kette ein fast homogenes, schlauchförmiges Gebilde darstellt; nach Verlauf von einer oder mehreren Stunden kann eine auf diese Weise veränderte Cultur kaum noch eine Aehnlichkeit mit ihren ursprünglichen Formen darbieten. Alle diese Veränderungen betreffen stets in gleichmässiger Weise sämmtliche Glieder der Pneumokokkenketten; sie sind mit den oft recht beträchtlichen kugeligen Auftreibungen, die man so häufig in ungünstigen Nährböden an einzelnen Kokken sieht, in keiner Weise zu verwechseln.

Sehr viel langsamer und zunächst nur andeutungsweise tritt bei der Mischung von Serum und Cultur zu gleichen Theilen, insbesondere dann, wenn diese Mischung auf dem Deckglase vorgenommen wird, ein zweites Phänomen auf, nämlich eine Anordnung der Mikroorganismen zu Haufen. Man sieht Anfangs neben der Mehrzahl von einzeln liegenden, stark gequollenen Ketten, andere zu kleinen Häufchen oder Knäueln zusammentreten. Erst ganz allmählich nimmt diese Haufenbildung zu und vollendet sich im Verlaufe von Stunden; alsdann ist die ganze Menge der Kokken zu einigen grossen, makroskopisch sichtbaren Klumpen zusammengeballt, deren einzelne Bestandtheile durch starke Quellung mehr oder weniger unkenntlich geworden sind.

Ganz anders gestalten sich die Vorgänge, wenn das agglutinirende Serum in schwächerer Concentration mit der Cultur gemischt wird, also etwa im Verhältniss von 1 Theil Serum zu 4 bis 8 Theilen Pneumokokkenbouilloncultur. Dann tritt eine vollkommene Agglutination ein; jedoch fast nie in der Weise, wie z. B. bei Cholera- oder Typhusbacillen, wo die Mikroorganismen zu regellosen Haufen zusammengeballt werden, sondern es setzen sich in durchaus regelmässiger Anordnung die einzelnen Diplokokken bezw. kurzen Ketten in ihrer Längsrichtung an einander und bilden Ketten bis zu vielen Hunderten von Gliedern, die sich vielfach in einander verschlingen und lockere, zierlich gewundene Knäuel bilden. Diese werden allmählich immer grösser und mit blossem Auge sichtbar, während die dazwischen befindliche Flüssigkeit sich klärt. Anfangs sind diese Knäuel meist ganz locker gefügt, so dass man die endlose Kette, aus der ein einzelner Haufen besteht, ganz genau in allen ihren Verschlingungen verfolgen kann; alsdann ähnelt das Bild ausserordentlich der bei Coli, Typhus u. s. w. beobachteten „Fadenreaction". Der wichtige Unterschied ist jedoch der, dass bei der Fadenreaction der genannten Mikroorganismen die langen Ketten nur beim Wachsthum der Bakterien im (verdünnten) Serum entstehen, während in unserem Falle die fertig gebildeten Bakterien sogleich unter dem Einfluss des Serums sich zu solchen regelmässigen Ketten vereinigen. Wenn sich bei längerem Stehen die Ketten fester an

einander schliessen, so gewinnen sie grosse Aehnlichkeit mit Streptococcus longus-Culturen.

Bei gut agglutinirenden Serumproben fand ich in den angegebenen Verdünnungen nach Verlauf von $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde bereits Knäuel von so grosser Ausdehnung, dass sie sich durch mehrere Gesichtsfelder der Oelimmersion erstreckten und auch mit blossem Auge, sowie bei schwacher Vergrösserung wahrnehmbar waren.

Bei dieser Knäuelbildung, wie sie ungefähr in den angegebenen Verdünnungen stattfindet, ist eine Vergrösserung und Formveränderung der Pneumokokken durch Quellung noch deutlich wahrnehmbar, sie ist aber viel schwächer als bei der Einwirkung des unverdünnten Serums auf die Cultur, und sie tritt um so mehr zurück, in je geringerer Concentration man das Serum einwirken lässt. Gleichzeitig mit der Abnahme der Quellung nimmt die Färbbarkeit der Kokken wieder zu, so dass man von den in stärkeren Serumverdünnungen entstandenen Knäueln leidlich gut gefärbte Präparate erhalten kann.

Die Stärke der Concentration eines Serums, bei welcher die beschriebenen Erscheinungen auftreten, sowie die Schnelligkeit, mit der sie sich entwickeln, variirte natürlich bei den verschiedenen von mir geprüften Sera. Als agglutinirendes Serum von mittlerer Stärke möchte ich ein solches bezeichnen, in welchem die Quellung der Diplokokken bei Mischung von gleichen Quanten von Serum und Cultur sofort beginnt, deutliche Bildung grösserer Knäuel bei einem Verhältniss von 1:4 bis 1:8 nach einigen Minuten bis zu $^1/_2$ Stunde erfolgt, während bei Verdünnungen über 1:10 oder 1:15 nur unvollkommene Haufenbildung sich zeigt. Die stärksten Serumarten, wie ich sie sowohl von immunisirten Kaninchen wie auch von Pneumonie-Reconvalescenten erhielt, agglutinirten noch die 50- bis 60fache Menge Bouilloncultur in typischer Weise. Man darf diese Zahlen, glaube ich, nicht ohne Weiteres in Parallele stellen mit den Agglutinationswerthen z. B. von Cholera- oder Typhusbacillen, sondern muss berücksichtigen, dass diese letzteren oft von normalem Serum in erheblichem Grade beeinflusst werden, was, wie schon erwähnt, bei den Pneumokokken nicht der Fall ist, wenigstens niemals bei Menschen- und Kaninchenserum, auf die sich die mitgetheilten Beobachtungen zunächst ausschliesslich beziehen. Dagegen will ich hier eine Thatsache nicht unerwähnt lassen, die mir von Interesse erscheint, dass nämlich das normale Rinderblut häufig an Pneumokokken sowohl deutliche Quellung als auch Häufchenbildung hervorruft.

Es wurde bereits erwähnt, dass die Veränderungen, welche die Pneumokokken unter dem Einflusse eines agglutinirenden Serums erfahren, sich



ebenso gut an abgetödteten als an lebenden Culturen beobachten lassen. Dass die Agglutination überhaupt mit der Vitalität der Bakterien nichts zu thun hat, ist bereits lange, zuerst von Bordet, constatirt worden; jedoch verhalten sich die einzelnen Bakterienarten in dieser Hinsicht recht verschieden. So agglutiniren z. B. Typhusbacillen, auch wenn sie vorsichtig durch Wärme abgetödtet werden, schon schlechter als lebend, und nach einmaligem Aufkochen über der Flamme ist ihre Agglutinationsfähigkeit erheblich herabgesetzt. Ganz anders bei den Pneumokokken. Ich habe dieselben bis zu 3 Stunden im Dampftopfe gekocht, ohne dass ihre Agglutinations- und Quellungsfähigkeit eine deutliche Verminderung erfahren hätte. Es wäre also der Bestandtheil der Bakterienzelle, auf welchem die Agglutinationsfähigkeit derselben beruht, die „agglutinirbare Substanz“ gerade des Pneumococcus von einer ganz ausserordentlichen Widerstandsfähigkeit gegen Hitze. Dagegen wird der chemische Körper, welcher im Serum als der Träger der specifischen Wirkung angenommen werden muss, das „Agglutinin“, bereits bei einer unter 100° gelegenen Temperatur zerstört. Demnach ist gerade bei den Pneumokokken die Differenz in dem Verhalten dieser beiden, bei der Agglutination in Wechselwirkung tretenden Körper gegen Wärme eine besonders grosse und es liegt daher nahe, zu untersuchen, wie sich die bereits agglutinirten Pneumokokken beim Erwärmen verhalten. Erhitzt man ein Gemisch von Serum und Bouilloncultur, in welchem die Agglutination bereits eingetreten ist, bis nahe zum Kochen, so sieht man sowohl die Quellung als auch die Knäuelbildung plötzlich vollständig verschwinden, so dass man wieder dieselben kleinen Diplokokken bezw. die starren, kurzen Ketten vor sich hat, von denen man ausgegangen ist. Dieselben lassen sich durch Zusatz von frischem Serum wiederum zur Agglutination bringen; ihre agglutinirbare Substanz hat also keinen Schaden genommen. Der gleichzeitig beim Erhitzen auftretende Serumniederschlag hat mit dem Vorgange nichts zu thun; denn wenn man die agglutinirten Kokken abcentrifugirt, in Kochsalzlösung aufschwemmt und nun erhitzt, so tritt ebenfalls eine Lösung der Agglutinationshaufen und Wiederherstellung des status quo ante auf, ohne dass ein Niederschlag erfolgt.

Wie erwähnt, bildet sich beim Erhitzen auch die Quellung der Bakterien völlig zurück; dieselbe stellt also einen durchaus reparabeln Zustand der Bakterienzelle dar; wird das in die Zelle aufgenommene Agglutinin zerstört, so nimmt das Bacterium seine ursprüngliche Form wieder an. Und gleichzeitig damit kehrt auch die Färbbarkeit zurück, die bei den gequollenen Diplokokken mehr oder weniger vollständig geschwunden war.

Als ich die Wirkung eines agglutinirenden Serums auf verschiedene Pneumokokkenstämme untersuchte, fand ich auch in dieser Beziehung

unerwartete Abweichungen von den bei der Agglutination anderer Bakterien bekannten Verhältnissen.

Bei Typhus- und Cholerabacillen sehen wir, dass ein kräftig wirksames Serum sämmtliche Stämme derselben Art zur Agglutination bringt, wenn sich auch quantitative Unterschiede dabei herausgestellt haben, bisweilen nicht unerheblicher Art, indem gewisse Culturen zur Agglutination einer längeren Zeit bezw. einer stärkeren Concentration bedürfen, als andere. Meist stellte sich in solchen Fällen heraus, dass die weniger virulenten Stämme besser agglutinirten, als die virulenteren (Pfeiffer und Kolle). Ganz andere Verhältnisse ergaben sich bei dem Bacterium coli. Es zeigte sich, dass ein mit einem bestimmten Bacterium coli hergestelltes Serum auf eine Anzahl Colistämme gar keine Agglutinationswirkung hatte, auf einige andere eine schwache, und nur auf den eigenen Stamm und eine geringe Anzahl anderer, ihm offenbar besonders nahestehender Stämme seine volle Wirkung äusserte.

Ein noch anderes Verhalten fand ich nun bei den Pneumokokken. So lange ich Stämme, die auf der Höhe ihrer Virulenz erhalten waren, untersuchte, fand ich keinen Unterschied in der Agglutinirbarkeit: ein mit dem Pneumococcus A gewonnenes Serum agglutinirte ebenso gut den Pneumococcus B oder C, und auch das Blut von Pneumonie-Reconvalescenten zeigte fremden Diplokokken gegenüber dieselbe Wirksamkeit als den aus dem Sputum des betreffenden Kranken isolirten. Dagegen wurde ein von Anfang an (für Kaninchen) ganz unvirulenter Stamm von Kaninchenserum gar nicht agglutinirt, und ebenso beobachtete ich mehrmals, dass ein Stamm, der vorher gut agglutinirt worden war, später, als er im Laufe der Fortzüchtung seine Virulenz völlig eingebüsst hatte, gar keine Agglutination mehr zeigte. Es fand also hier gerade das umgekehrte Verhältniss zwischen Virulenz und Agglutinirbarkeit statt, wie wir es von den Cholera- und Typhusbacillen her kennen. Meine Beobachtungen sind vielleicht nicht zahlreich genug, um das oben beschriebene Verhalten als ein ganz constantes bei der Pneumokokkenagglutination anzusehen, aber sie lehren, dass für jede Bakterienart erst auf's Neue der Kreis bestimmt werden muss, innerhalb dessen sich die Agglutinationswirkung des mit einem Bacterium hergestellten Serums äussert. Für die Pneumokokken ergiebt sich daraus die Unmöglichkeit, die Agglutinationsfähigkeit ohne weiteres als Artmerkmal aufzustellen.

Schliesslich sei noch eine Eigenthümlichkeit des agglutinirenden Pneumokokkenserums erwähnt, welche das Arbeiten mit demselben recht erschwert, nämlich die schnelle Abnahme seiner Wirksamkeit. Im Eisschrank aufbewahrtes Serum blieb nur etwa 8 bis 14 Tage unverändert, dann trat eine so schnelle Verminderung des Agglutinationsvermögens ein,

dass nach wenigen Wochen nichts mehr davon nachzuweisen war. Dieselbe Beobachtung wurde übrigens auch an unconservirtem Serum gemacht, so dass man nicht allein dem Carbolzusatz Schuld geben kann.

II. Die Theorieen der Agglutination.

Aus den mitgetheilten Thatsachen geht hervor, dass die Agglutination bei den Pneumokokken unter wesentlich anderen Formen verläuft, als bei anderen Bakterien, und es erscheint daher von Interesse, zu sehen, in wieweit die für die Agglutination dieser letzteren aufgestellten Theorieen in den Vorgängen der Pneumokokkenagglutination eine Stütze finden. Ich möchte daher hier einige allgemeine Betrachtungen über das Wesen der Agglutination überhaupt anschliessen, die sich theils auf die mitgetheilten Beobachtungen an Pneumokokken, theils auf solche an anderen Bakterien gründen.

Ueber das Wesen des Agglutinationsphänomens sind bekanntlich schon seit längerer Zeit verschiedene Hypothesen aufgestellt worden, ohne dass, wie es scheint, eine derselben zu allgemeiner Anerkennung gelangt wäre. Der erste Erklärungsversuch rührt von Gruber her: danach sollten unter dem Einfluss des Serums die äusseren Schichten der Bakterienzelle aufquellen und klebrig werden, und so durch Aneinanderkleben der Bakterien die Haufen entstehen. Nun lässt sich bei der Agglutination der übrigen Bakterien von einer solchen Quellung nichts nachweisen[1], und die Gruber'sche Annahme blieb daher rein hypothetisch. Bei den Pneumokokken dagegen haben wir eine ausgesprochene Quellung des Bakterienleibes kennen gelernt, anscheinend hauptsächlich die äusseren Schichten betreffend, also ganz entsprechend der Gruber'schen Annahme.

Es lässt sich jedoch nicht erkennen, dass mit dieser Quellung ein Klebrigwerden der Bakterien verbunden wäre. Wenn man sich aber wirklich die Oberfläche der Bakterien als klebrig vorstellen wollte, so müsste man für die Pneumokokken noch die weitere Annahme machen, dass diese klebrige Substanz nur an den beiden Enden des Diplococcus zur Ausscheidung käme. Diese Vorstellung hätte schliesslich keine besondere Schwierigkeit; aber dann bliebe immer noch die Kraft zu erklären,

[1] Dagegen sind Quellungserscheinungen in agglutinirendem Serum bei Oidium albicans von Roger (*Revue gén. des Sciences*, 1896) beschrieben worden. Gegenüber dem von Bordet erhobenen Einwande, dass diese Quellung vielleicht nicht eine Begleiterscheinung der Agglutination, sondern der Bakteriolyse sei, will ich bemerken, dass bei den Pneumokokken die Quellung auch in complementfreiem Serum stattfindet, dagegen in frischem, gut immunisirendem, aber nicht agglutinirendem Serum fehlt.



welche eine Annäherung der unbeweglichen Bakterien aneinander bewirkt, denn sonst würden doch die supponirten klebrigen Stellen gar nicht in Berührung gerathen. Dieselbe Schwierigkeit würde sich ergeben, wenn man die Agglutination geisseltragender, aber abgetödteter Bakterien allein durch ein Klebrigwerden ihrer Oberfläche erklären wollte. So tritt z. B. bei Typhusbacillen, die bei 58° abgetödtet und also auch ihrer Beweglichkeit beraubt sind, bei Zusatz genügender Serummengen (es ist nur wenig mehr als bei lebenden Bacillen erforderlich) sofort, und ohne dass ein Schütteln nöthig wäre, starke Haufenbildung ein. Auch hier muss man zunächst eine besondere Kraft annehmen, welche die getrennten Mikroorganismen einander nahe bringt. Dieselbe Kraft würde dann aber auch genügen, um sie in Haufen zusammen zu ballen, und die Annahme der Entstehung einer klebrigen Substanz erscheint überflüssig.

Welches aber sind nun die Kräfte, welche eine plötzliche Annäherung der Bakterien an einander und eine Bildung von Haufen bewirken? Auf diese Frage glauben eine Anzahl von Autoren eine genügende Antwort zu haben: es sind Niederschläge, welche durch das agglutinirende Serum in der die Bakterien umgebenden Flüssigkeit entstehen und diese mit sich reissen; die Bakterien selbst spielen dabei eine völlig passive Rolle, sie werden „wie in einem Netze gefangen". Diese Hypothese stützt sich auf die von Kraus[1] gefundene Thatsache, dass in den Filtraten älterer Bouillonculturen von Typhus-, Cholera- und Pestbacillen bei Zusatz von kräftig agglutinirendem Serum specifische Niederschläge auftreten. Zuerst und am bestimmtesten hat Paltauf[2] die Ansicht ausgesprochen, dass diese Niederschläge die directe Ursache der Agglutination seien, und „dass die agglutinirten Mikroorganismen durch entstehende Niederschläge mitgerissen und auf diese Weise agglutinirt werden". Man sieht sogleich, dass sich auf diese Weise die Agglutination der Pneumokokken nicht erklären lassen würde, da es sich dabei nicht um unregelmässig zusammengeballte Bakterienhaufen, sondern um typisch angeordnete Ketten und Knäuel handelt, deren Entstehung man sich durch einen Zug von aussen her bei ganz passivem Verhalten der Mikroorganismen kaum vorstellen kann. Dasselbe würde für die Agglutination der Trypanosomen gelten, welche nach den jüngst veröffentlichten Untersuchungen von Laveran Mesnil[3] in ganz typischer Weise erfolgt, indem die Organismen sich stets mit demselben Körperende an einander heften, so dass sich zierliche Rosetten bilden.

---

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897.

[2] *Ebenda.*

[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901.

Alle diese Erscheinungen stimmen mit der Annahme von Niederschlägen, welche in der Flüssigkeit entstehen und die darin suspendirten corpusculären Elemente mit sich reissen, nicht überein.

Aber schon die weiteren Untersuchungen von Kraus, sowie von Nicolle[1] über die Niederschläge in den Culturfiltraten liessen die Bedeutung derselben in einem etwas anderen Lichte erscheinen. Einmal zeigte sich eine starke Incongruenz zwischen den Bedingungen, unter denen die Niederschläge einerseits, die Agglutination andererseits auftreten, und in dem zeitlichen Verlauf beider Phänomene. Die Niederschläge in den klaren Filtraten entstehen nur bei viel concentrirterer Einwirkung des Serums, als zur Agglutination erforderlich, und auch dann brauchen sie zu ihrer Ausbildung viel längere Zeit, meist mehrere Stunden. Ferner stellte sich heraus, dass die Substanz, welche in den Filtraten präcipitirt wird, nicht von Anfang an in der Umgebung der Bakterien existirt, sondern erst allmählich, offenbar beim Zugrundegehen der Bakterienkörper aus diesen diffundirt, also dem Bakterienleibe selbst entstammt.

Hiernach würden die Kraus'schen Niederschläge gewissermaassen als das Aequivalent der Agglutination erscheinen; je nachdem sich die agglutinirbare Substanz frei in der Flüssigkeit oder aber innerhalb des Bacteriums befindet, würde das eine oder das andere Phänomen auftreten. Dabei ist zunächst immer angenommen worden, dass es ein und derselbe Bestandtheil des Serums ist, welcher beide Vorgänge auslöst. Diese Annahme wird jedoch in Frage gestellt durch neuere Untersuchungen, welche Radzievsky[2] über die Agglutination und „Präcipitation“ (d. h. die Niederschlagsbildung im sterilen Culturfiltrat) bei Bacterium coli, Bail[3] analog beim Typhusbacillus angestellt hat. Beide Autoren fanden, dass ein Serum, nachdem es im Filtrat der betreffenden Bakteriencultur den specifiischen Niederschlag erzeugt hat, dadurch seine Agglutinationsfähigkeit nicht eingebüsst, ja nicht einmal eine Verminderung derselben erfahren habe; sie ziehen daraus den Schluss, dass das Präcipitin des Serums von dem Agglutinin verschieden sei. Darnach würden also die beiden Phänomene noch weiter von einander zu trennen sein, als es nach den bisherigen Untersuchungen den Anschein hatte. Ich will an dieser Stelle auf diese, wie mir scheint, die Frage noch nicht erschöpfenden Untersuchungen nicht eingehen, da sie auf die hier zu erörternden Theorieen über das Zustandekommen der Agglutination von keinem directen Einflusse sind.

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898.
[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIV.
[3] *Prager med. Wochenschrift.* 1901.

Als wesentlich dafür erscheint mir nur der Nachweis, dass die Substanz, welche in den Culturfiltraten präcipitirt wird, in der That zunächst dem Bakterienkörper adhärirt und erst secundär aus demselben an die Nährflüssigkeit abgegeben wird, während sie nach der Paltauf'schen Theorie doch von Anfang an ausserhalb der Bakterien vorhanden sein müsste, um dieselben beim Präcipitiren mitreissen zu können. Nur in diesem Falle würde der Vergleich der Agglutination mit jener nicht specifischen Haufenbildung völlig stimmen, die in Bouillon aufgeschwemmte Mikroorganismen oder auch anorganische Partikel wie Tusche oder Talk nach Zusatz z. B. von Alkohol zeigen (Nicolle, Kraus). In diesem Falle befindet sich die Substanz, welche mit dem Alkohol einen Niederschlag bildet, in der That nicht innerhalb, sondern völlig ausserhalb der corpusculären Elemente und kann diese daher wirklich mit sich reissen. Dementsprechend bleibt auch jede Haufenbildung aus, wenn dieselben Partikel in einem anderen Medium, z. B. Kochsalzlösung, suspendirt sind, in welchem Alkohol keinen Niederschlag erzeugt, während Bakterien natürlich in Kochsalzlösung ebensogut agglutinirt werden wie in Bouillon.

Dieser Nachweis nun, dass die präcipitirbare Substanz sich zunächst ausschliesslich in dem Bakterienkörper befindet, lässt sich bei den Pneumokokken besonders gut führen, da wir bisher nur bei ihnen im Stande sind, die Körpersubstanz des Bacteriums schnell, und anscheinend ohne dass dabei die specifischen Bestandtheile alterirt werden, in eine vollkommene Lösung überzuführen. Dies geschieht, wie ich in einer früheren Arbeit mitgetheilt habe[1], durch die Einwirkung normaler Galle auf eine frische Pneumokokkencultur. Meist genügt ein Tropfen normaler Kaninchengalle, um einen oder einige Cubikcentimeter Pneumokokkenbouilloncultur in kurzer Zeit in eine klare Lösung zu verwandeln. Setzte ich nun zu dieser Lösung z. B. im Verhältniss von 1:2, 1:4 und 1:8 ein Serum zu, das lebende Pneumokokken bis etwa 1:15 agglutinirte, so traten nach einiger Zeit eigenartige Niederschlagsbildungen auf. Dieselben waren ungefähr nach $^1/_4$ Stunde mikroskopisch wahrnehmbar und erschienen im hängenden Tropfen als schwach lichtbrechende, hyalinähnliche Massen von kugeliger oder länglicher Form und der Grösse eines Blutkörperchens und darüber. Sie wurden allmählich grösser und ballten sich zu makroskopisch sichtbaren dicken Klumpen zusammen. Diese eigenthümlichen Bildungen traten nur auf Zusatz von agglutinirendem, nicht von normalem Serum auf und sind daher als besonders geformte Niederschläge der gelösten Pneumokokkensubstanz aufzufassen.



[1] Ueber eine specifische bakteriolytische Wirkung der Galle. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIV.

Es scheint also ein allgemeines Gesetz zu sein, dass ein Serum, welches eine Bakterienart zu specifischer Agglutination bringt, in einer Flüssigkeit, in der genügende Mengen von Körpersubstanz derselben Bakterien in Lösung enthalten sind, einen Niederschlag hervorruft. Hierbei mag es dahingestellt bleiben, ob bei beiden Vorgängen ein und derselbe Stoff wirksam ist, oder ob es sich um zwei verschiedene Stoffe handelt, die aber in der Regel im Verlaufe der Immunisirung gleichzeitig auftreten. Jedenfalls entstehen bei Behandlung von Thieren mit den Körpersubstanzen von Bakterien im Blute der Thiere Stoffe, welche in einer Lösung jener Bakterienbestandtheile Niederschläge erzeugen. Diese Thatsache können wir heute als Theilerscheinung eines viel umfassenderen Gesetzes ansehen: wissen wir doch von einer grossen Anzahl thierischer und pflanzlicher Eiweissstoffe bezw. den Eiweissstoffen nahestehenden Körpern, dass sich mit denselben bei Thieren ein Serum erzeugen lässt, welches mit dem betreffenden Eiweissstoffe, und nur mit diesem, einen Niederschlag bildet. Solche Eiweissstoffe, welche einen specifischen Antikörper im Thierorganismus zu erzeugen und mit diesem eine Niederschlagsbildung hervorzurufen im Stande sind, kennen wir im menschlichen und thierischen Blutserum, in der Milch verschiedener Thierarten, im Ricin u. s. w. Der grossen Reihe dieser Stoffe können wir nunmehr solche zur Seite stellen, welche in den agglutinationsfähigen Bakterien enthalten sind, und aus diesen allmählich in die umgebende Flüssigkeit diffundiren, bei den Pneumokokken aber ausserdem durch eine specifische Einwirkung der Galle schnell in Lösung übergeführt werden können.

Alle diese Thatsachen erleichtern uns ausserordentlich das Verständniss dessen, was man nach dem Vorgange von Bordet als die erste Phase des Agglutinationsphänomens bezeichnet hat, und was man auch wohl die rein chemische Phase des Vorganges nennen könnte. Wir können darnach annehmen, dass innerhalb des Bacteriums zwischen dem Agglutinin des Stammes und der agglutinirbaren Substanz des Bacteriums eine ähnliche specifische Bindung und Umsetzung entsteht, wie zwischen den vorhin angeführten Stoffen und ihren zugehörigen Antistoffen. Für die zweite Phase der Agglutination dagegen, d. h. für die eigentliche Haufenbildung, welche als Folge dieser Umsetzungen stattfindet, kommen nach der Annahme Bordet's, dem ich mich hierin durchaus anschliesse, hauptsächlich physikalische Vorgänge in Betracht, auf deren Natur wir wohl am ehesten uns den physikalischen Verhältnissen, welche eine normale Bakteriencultur in einem flüssigen Nährboden darbietet, Rückschlüsse ziehen können.

Ich möchte also annehmen, dass unter dem Einflusse des Agglutinins in den oberflächlichen Schichten der Bakterienzelle eigenthümliche Ver-



änderungen, etwa Gerinnungsvorgänge an sonst flüssigen Zellbestandtheilen auftreten, die nur bei den Pneumokokken mit einer sichtbaren Quellung verbunden sind, für gewöhnlich jedoch keine wahrnehmbare Formveränderung, dafür aber eine tiefgreifende Aenderung derjenigen physikalischen Eigenschaften hervorrufen, auf denen die Anordnung der Bakterien innerhalb ihres flüssigen Mediums und der Gleichgewichtszustand beruhen, in dem sich dieselben unter einander und mit der umgebenden Flüssigkeit befinden.

Dass sich in der That Bakterien innerhalb eines flüssigen Mediums nur in ganz bestimmter Anordnung in diesem „Gleichgewichtszustande“ befinden, lässt sich aus der typischen Lagerung, welche wir in flüssigen Culturen unbeweglicher Bakterien zu sehen gewohnt sind, entnehmen. Man denke an die Gruppirung eines unbeweglichen B. coli in der Bouilloncultur im Vergleich mit Diphtherie- oder Milzbrandbacillen, an das Wachsthum von Streptococcus longus verglichen mit Streptococcus brevis und dem Pneumococcus. Die Bildung der langen Ketten beim Streptococcus longus lässt sich z. B. nicht allein dadurch erklären, dass bei fortgesetzten Längstheilung die neugebildeten Glieder an den alten haften bleiben: denn sprengt man dieselben durch kräftiges Schütteln, wobei sich die vorher völlig klare Zwischenflüssigkeit trübt, so sieht man, dass sich nach kürzerer oder längerer Zeit der alte Zustand von selbst wieder herstellt; es müssen also besondere Kräfte thätig sein, die Bakterien wieder der ursprünglichen Gruppirung zuzuführen. Uebrigens ist auch das Aussehen einer Streptokokkencultur keineswegs allein durch die Länge der Ketten bestimmt, sondern auch durch deren ganz charakteristische Wendungen; man kann unter gewissen Bedingungen z. B. auch bei Pneumokokken Ketten von 20 bis 30 Gliedern beobachten, die sich durch ihre starre Anordnung von mittellangen Streptokokken mit gleicher Gliederzahl absolut unterscheiden. Andererseits zeigen auch die Streptokokken unter einander, wie bekannt, ganz ausserordentliche Differenzen in der Anordnung ihrer Bouillonculturen, welche jedoch für eine bestimmte Streptokokkenart innerhalb einund derselben Nährflüssigkeit durchaus gesetzmässig sind. Es variiren die Länge der Ketten, die Art der Windungen, die Grösse der Convolute; sehr verschieden ist auch die Festigkeit, mit der die einzelnen Ketten zu Knäueln an einander haften: bei vielen Culturen gelingt es schon durch leichtes Schütteln die Knäuel zu sprengen, bei anderen überhaupt nicht. Ferner können bei ungefähr gleicher Grösse die Convolute innerhalb der Bouillon ganz verschieden vertheilt sein: sie können sämmtlich am Boden liegen oder sich hauptsächlich an der Wandung des Glases anhaften oder gleichmässig in der Flüssigkeit suspendirt sein. Alle diese Differenzen beruhen natürlich auf rein physikalischen Gründen, es mögen dabei das

5*



specifische Gewicht der Bakterien, die Beschaffenheit der Oberfläche, in gewissem Grade auch die Eigenschaften der Zwischenflüssigkeit in Betracht kommen; etwas Näheres ist uns darüber nicht bekannt. Daher können wir natürlich auch vorläufig keine specielle Vermuthung darüber aussprechen, welcher Art die Veränderungen sind, die eben diese physikalischen Eigenschaften der Bakterienzelle unter dem Einflusse des in die Zelle eindringenden Agglutinins erleiden; dass jedoch eine solche tiefgreifende Aenderung stattfindet. lässt sich deutlich erkennen. So nimmt unter diesem Einflusse z. B. der Pneumococcus ähnliche Eigenschaften an, wie sie ein Streptococcus longus von vornherein besitzt; daher ist nunmehr sein „Gleichgewichtszustand" ein ähnlicher wie bei diesem, und ein ganz anderer als der einer normalen Pneumokokkencultur.

Die von mir vertretene Ansicht über das Wesen der Agglutination schliesst sich, wie man sieht, in den wesentlichen Punkten der von Bordet[1] aufgestellten Theorie an. Bordet unterschied zuerst zwei Stadien des Agglutinationsphänomens, das erste der Fixirung des Agglutinins durch die noch getrennten Mikroorganismen, das zweite der eigentlichen Haufenbildung. Er zeigte, dass man das erste Stadium isolirt zur Anschauung bringen kann, nämlich in einem salzfreien Medium, wo die Mikroben das Agglutinin zwar an sich reissen, aber getrennt bleiben. Bordet nimmt an, „dass die Agglutinine dadurch, dass sie sich an den agglutinirbaren Elementen fixiren, Modificationen in der molekularen Anziehung herbeiführen, welche diese Elemente sowohl unter sich, als mit der umgebenden Flüssigkeit verbindet". Er findet den engsten Zusammenhang zwischen den Vorgängen der Agglutination und der Coagulation (Präcipitation). Wie bei der Agglutination die Bakterien, so treten bei der Präcipitation specifisch beeinflusste Molekulargruppen zu einem Niederschlage zu einander, während sie vorher so von einander getrennt und fein vertheilt waren, dass die Flüssigkeit ganz klar erschien. In beiden Fällen handelt es sich um ein „phénomène de rapprochement des particules sous l'influence d'un changement dans les relations d'attraction moléculaire".

III. Die Immunisirung gegen Pneumokokken.

Die im Vorstehenden berichteteten Beobachtungen über die Agglutination der Pneumokokken machte ich zuerst im Sommer 1899 an einigen Blutproben von Patienten, welche eine typische Pneumonie überstanden

[1] Le mécanisme de l'agglutination. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.



hatten, sodann setzte ich sie an einer grösseren Anzahl von Thieren fort, die in verschiedener Weise und in verschieden hohem Grade gegen die Fränkel'schen Diplokokken immunisirt waren. Auf meine sonstigen Beobachtungen gelegentlich dieser Immunisirungen und auf die immunisirende Wirkung des dabei erhaltenen Serums werde ich alsbald in einer weiteren Arbeit zurückkommen, wobei dann auch die bisherige Litteratur über die Immunität bei Pneumokokken gewürdigt werden soll. Hier will ich nur eine vorläufige Mittheilung machen über die wesentlichen Punkte der Pneumokokkenimmunisirung, sowie hinzufügen, in welcher Weise dieselbe zu modificiren ist, wenn es sich speciell um Gewinnung stark agglutinirenden Serums handelt.

Das Grundprincip meiner Methode, Thiere schnell und ohne Verluste hoch zu immunisiren, bildet die möglichst ausschliessliche Benutzung der Bakterienkörper — zuerst der abgetödteten, dann der lebenden —, welche man durch Ausschleudern frischer Bouillonculturen mittels einer schnell laufenden Centrifuge erhält. Die im Filtrate einer jungen Bouilloncultur vorhandenen, also wohl durch Secretion entstandenen Giftstoffe, die allerdings überhaupt von ziemlich schwacher Wirkung sind, sind zur Immunisirung nicht nur völlig entbehrlich, sondern gelegentlich sogar hinderlich; dazu kommt, dass bei grösseren Bouillonmengen, zu denen man schnell aufsteigt, auch die in der Bouillon enthaltenen Stoffe für die Thiere nicht indifferent sind. So kommt man bei Benutzung der ganzen Bouilloncultur bald an eine Grenze, wo die Thiere nicht durch die Virulenz der lebenden Keime, sondern durch Giftwirkung eingehen.

Die abgetödteten Bakterienkörper haben dagegen auch in grossen Dosen keine sichtlich krankmachende, dafür aber eine sichere immunisirende Wirkung und zwar lässt sich ein relativ hoher Grad von Immunität auf diese Weise erreichen. Hat man einen hochvirulenten Coccus, der in der Dosis von 0·000001 Kaninchen tödtet, so kann man durch eine einzige genügende Dosis abgetödteter Bakterien ein Thier leicht gegen 0·1 der lebenden Cultur schützen. Es ist nicht rationell, mehr als eine Dosis des abgetödteten Materials zu injiciren, sondern sofort zu der lebenden Cultur überzugehen. Mit dieser muss beträchtlich schneller gestiegen werden, als man es bei anderen Immunisirungen gewohnt ist, jedes Mal etwa auf das Zwei- bis Fünffache und darüber, Anfangs schneller, später langsamer. Auf diese Weise lassen sich Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Ziegen leicht zu hohen Dosen bringen. So vertragen z. B. Kaninchen alsbald die in 100 ccm Bouilloncultur enthaltenen lebenden und hochvirulenten Pneumokokken.

Wenn man in der beschriebenen Weise vorgeht, so kann man zwar mit Sicherheit die Versuchsthiere schnell gegen sehr hohe Dosen des viru-



lentesten Materials immunisiren, dabei wird man aber nur ausnahmsweise ein Serum erhalten, an welchem man die beschriebenen Agglutinationsvorgänge studiren kann. Nur jenen ganz schwachen Gehalt von Agglutinin wird solcher Serum häufig besitzen, der gerade genügt, um in unverdünntem Zustande nach 24 Stunden die schon lange bekannten Erscheinungen des agglutinirten Wachsthums an einer eingesäten Cultur hervorzurufen. Das Auftreten eines starken Agglutiningehaltes ist nämlich durchaus unabhängig von der Höhe der Immunität, welche das betreffende Thier besitzt und allein von der letzten Reaction, die es durchgemacht hat. Ein Beispiel möge das erläutern.

Ein Kaninchen erhält am 26. VIII. 1899 eine vorbereitende Injection todten Materials, am 6. IX. 0·1 einer hochvirulenten Pneumokokkenbouilloncultur subcutan; darauf zeigte das am 13. IX. entnommene Serum kräftige Agglutination (bis 1:30). Das Thier wurde weiter immunisirt, und vertrug schliesslich mehr als das tausendfache der ersten Dosis lebender Cultur. Sein Blut hatte aber seine Agglutinationsfähigkeit inzwischen völlig verloren. Derartige Beobachtungen habe ich oft gemacht, und gut agglutinirendes Serum in der Regel nicht bei hochimmunisirten Thieren erhalten, sondern nur dann, wenn augenscheinlich die letzte Dosis nicht weit unterhalb der tödtlichen gelegen hatte. Oefter bin ich zu diesem Zwecke gleich auf das 10fache der vorigen Dosis gestiegen, in anderen Fällen habe ich mehrmals hinter einander in Zwischenräumen von 1 bis 2 Tagen steigende Mengen intravenös gegeben. Hierfür mögen die folgenden beiden Protocolls als Beispiele dienen.

1. Ein Kaninchen erhält am 10. X. 1900 von dem Serum eines anderen, mässig hoch immunisirten Kaninchens 1·0 ^{ccm} intravenös.

11. X. 0·1 ^{ccm} Pneumokokkenbouilloncultur, subcutan. (Controlthier mit 0.000 01. † am 3. Tage.)

20. X. 0.1 ^{ccm} intravenös. 6. XI. Schwache Agglutination des Serums.

6. XI. 0·8 ^{ccm} intravenös. 13. XI. Serum agglutinirt stark.

Bei weiterer Immunisirung schwächt sich das Agglutinationsvermögen des Serums ab.

2. Ein zweites Kaninchen erhält am

11. X.	1·0 ^{ccm}	Immunserum intravenös. 3 Stunden darauf:
11. X.	0·1 „	hochvirulenter Cultur, subcutan.
20. X.	0·1 „	derselben Cultur intravenös: keine Agglutination.
6. XI.	0·4 „	„ „ „
9. XI.	2·0 „	„ „ „
12. XI.	4·0 „	„ „ „

Am 19. XI. Blutentnahme: stark agglutinirendes Serum.

Dass man bei solchem Vorgehen leicht Verluste hat, liegt auf der Hand.



Auf die einfachste Weise kann man aber ziemlich gut agglutinirendes Serum von nicht vorbehandelten Kaninchen durch Impfung mit solchen Culturen gewinnen, welche von Anfang an nur mittlere Virulenz besitzen. Injicirt man davon solche Dosen, welche die Thiere schwer krank machen, aber nicht tödten, so wird man, besonders wenn man mehrere Thiere gleichzeitig in Versuch nimmt, leicht eins darunter finden, welches geeignetes Serum liefert. Bei subcutaner Impfung am Ohre bietet die locale Erkrankung einen einfachen Maassstab zur Beurtheilung der Reaction. Die geeignete Zeit zur Blutprüfung ist die vom 8. bis 12. Tage; bei langsam verlaufender Erkrankung muss man jedoch noch länger warten.

Da hiernach Thiere, welche eine von einem mässig virulenten Erreger ausgelöste Erkrankung in Folge ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit überwunden haben, in ihrem Blute dieselben specifischen Stoffe bilden können, wie solche, die künstlich gegen vollvirulente Keime immunisirt sind, so ist von vornherein wahrscheinlich, dass wir dieselben bei Stoffe auch Menschen, die eine natürliche Erkrankung durchgemacht haben, finden werden. In der That habe ich bei fünf Pneumoniereconvalescenten, welche eine schwere, typische Erkrankung mit ausgesprochener Krisis überstanden hatten, ein Serum erhalten, welches die beschriebenen Erscheinungen einer schnellen Agglutination in deutlichster Weise erkennen liess. Entsprechend den Beobachtungen an Thieren tritt auch beim Menschen durchaus nicht in jedem Falle von Pneumonie ein derart wirksames Serum auf; nach meinem, leider sehr spärlichen Material möchte ich annehmen; dass es etwa nur in jedem dritten oder vierten Falle zu erwarten sei. Hierbei ist immer nur die Rede von der eigentlichen Agglutination; ein „agglutinirtes Wachsthum" dagegen lässt sich in stärkerem oder schwächerem Grade in den meisten, freilich auch nicht in allen Fällen bei den Reconvalescenten von Pneumonie beobachten; wenigstens habe ich es in einem typischen Falle vermisst. Im Uebrigen sei in dieser Beziehung auf die schon erwähnten Beobachtungen von Besançon und Griffon verwiesen. Gelegentlich wird auch der Kliniker von dieser Reaction Gebrauch machen können; allzuviel praktischen Nutzen möchte ich, wie schon gesagt, davon nicht erwarten.

Das Agglutinationsvermögen fand ich stets am Tage nach der Krisis voll ausgebildet, während es zu Beginn der Erkrankung fehlte; 8 Tage nach der Krisis fand ich es noch annähernd auf derselben Höhe. Dass bisweilen die agglutinirenden Stoffe im Serum schon einige Zeit vor der Krisis reichlich angehäuft sein können, beweist folgende an einer Patientin in der Krankenabtheilung des Instituts gemachte Beobachtung. Es handelte sich um eine schwere Pneumonie, bei welcher ein ungünstiger Ausgang zu erwarten schien. Es wurde daher zu therapeutischem Zweck ein



reichlicher Aderlass gemacht. Erst 36 Stunden nach demselben trat die Krisis ein. Das Aderlassblut zeigte starke Agglutination, ungefähr ebenso starke, als eine nach der Krisis entnommene Blutprobe. Die Deutung dieses Befundes kann nach unseren jetzigen Kenntnissen über die Immunitätsvorgänge wohl nicht zweifelhaft sein. Wir werden uns wegen dieses auf der Höhe der Krankheit gefundenen Agglutinationsvermögens gewiss nicht der von einigen französischen Autoren vertheidigten Anschauung anschliessen, die Agglutination sei eine „Infectionsreaction" aber nicht eine Begleiterscheinung der Immunisirung. Nach allem, was wir über die Entstehung des Agglutinins wissen, ist es sicher, dass dasselbe ebenso gut wie die immunisirenden Substanzen des Blutes ein Reactionsproduct des Körpers gegen eindringende Mikroorganismen darstellt; auch pflegen beide Arten von Stoffen in den meisten Fällen ungefähr gleichzeitig aufzutreten. Dies war auch in dem erwähnten Krankheitsfalle der Fall: das 36 Stunden vor der Krisis gewonnene Blut hatte neben seiner agglutinirenden Eigenschaft auch einen hohen Immunisirungswerth. Gerade bei einer mit so typischer Krise endigenden Krankheit, wie es die Pneumonie ist, scheint mir der Nachweis von Interesse, dass schon längere Zeit, bevor der plötzliche Umschlag im Befinden des Kranken eintritt, grosse Mengen immunisirender Substanzen im Blute angehäuft sein können.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des allgem. Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.]

Ueber Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger.

Von

Eug. Fraenkel.

(Hierzu Taf. I u. II.)

Nachdem ich im Jahre 1893 an der Hand von vier in das Gebiet der Gasphlegmone, Gangrène foudroyante u. s. w. gehörigen Krankheitsällen mittels der modernen bakteriologischen Culturmethoden und unter Zuhülfenahme des Thierexperimentes den Beweis erbracht hatte, dass diese durch das Auftreten von Gas in den Geweben, zunderartigen Zerfall der letzteren und gleichzeitigen Austritt von Flüssigkeit charakterisirte Erkrankung durch einen unbeweglichen, anaëroben Bacillus verursacht wird, ist eine nicht geringe Zahl einschlägiger Beobachtungen publicirt worden, welche die von mir festgestellten Thatsachen in allen wesentlichen Punkten bestätigt und in einigen anderen unsere Kenntnisse über den der in Rede stehenden Erkrankung zu Grunde liegenden, von mir als Bacillus phlegmones emphysematosae bezeichneten Mikroorganismus erweitert haben.

In einem vortrefflichen, durch die Gediegenheit der Darstellung ebenso wie durch die erschöpfende Verwerthung der gesammten, auf den Gegenstand bezüglichen Litteratur ausgezeichneten Artikel hat Welch[1] 46 von ver-

[1] Welch, Morbid conditions caused by bacillus aërogenes capsulatus. Johns Hopkins *Hospital Bulletins*. Vol. XI. Nr. 114. p. 182 ff.



schiedenen Autoren beobachtete Fälle von Gasgangrän zusammenstellen können, welche sämmtlich nach meiner über den Gegenstand erschienenen Monographie, also in dem Zeitraum von 7 Jahren, zur Veröffentlichung gelangt sind. Es entfallen davon[1] auf Amerika allein 32, der Rest auf Deutschland, Oesterreich, Italien. In der eben genannten Abhandlung giebt Welch erneut der vorher bereits von C. Goebel, welcher unter meiner Leitung arbeitete[2], und im Jahre 1899 von mir selbst[3] ausgesprochenen Ansicht Ausdruck, dass der von mir als Bac. phlegmon. empyhsematos. bezeichnete, ätiologisch für die Entstehung des genannten Leidens in Betracht kommende Bacillus identisch ist mit dem von ihm im Jahre 1892 beschriebenen und mit dem Namen Bac. aërogenes capsulatus belegten Mikroorganismus, welcher für das Zustandekommen der nach Ernst[4] sogen. „Schaumorgane" verantwortlich zu machen ist. Welch zieht den von ihm vorgeschlagenen Namen des Bac. aërogenes capsulat. meiner, nur eine Wirkung dieses Bacillus zum Ausdruck bringenden, Bezeichnung vor, erkennt aber übrigens an, dass weder die seinige noch die meinige einer botanischen, rein wissenschaftlichen Nomenclatur entspricht. Indem ich die Berechtigung dieses von Welch erhobenen Einwandes ohne Weiteres zugebe, möchte ich weiterhin hervorheben, dass auch der Name Bac. aërogenes capsulatus kein erschöpfender, allen Eigenschaften des Bac. gerecht werdender ist. Denn wir wissen einmal, dass der Bacillus beim Menschen zuweilen als Eitererreger wirkt und speciell in der Leber zur Bildung kleinerer Abscesschen Veranlassung geben kann[5], und es ist ferner bekannt, dass er manchmal in menschlichen Geweben angetroffen wird, ohne dass es zur Gasbildung kommt. Endlich aber sei darauf hingewiesen, dass es kapseltragende, luftentwickelnde Bacillen giebt, die von dem Welch'schen Bac. aërogen. capsulat. durch ihr aërobes Verhalten unterschieden sind. Es müsste also der Welch'sche Bacillus mindestens noch mit dem Epitheton „anaërobicus" versehen werden. Thatsache ist, dass beide Bacillen, der von Welch-Ernst in Schaumorganen gefundene und der von mir als Erreger der Gasphlegmonen nachgewiesene in jeder Beziehung, also morphologisch, culturell und in Bezug auf ihr Verhalten dem Thierkörper gegenüber vollkommen identisch sind.

[1] Welch, a. a. O. p. 182.

[2] Vgl. seine Abhandlung: „Ueber den Bacillus der Schaumorgane". *Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenhäuser*. Bd. IV.

[3] E. Fraenkel, Ueber den Erreger der Gasphlegmonen. *Münchener medicin. Wochenschrift*. 1899. Nr. 42/43. Sep.-Abdr. S. 14.

[4] Ernst, Virchow's *Archiv*. Bd. CXXXIII. S. 308.

[5] Welch, a. a. O. p. 202.



Neuestens ist von zwei Wiener Autoren, Grassberger und Schattenfroh[1] die Behauptung aufgestellt worden, dass der von mir als Bac. phlegmon. emphysem. bezeichnete Bacillus in die Reihe der in der Natur weit verbreiteten Buttersäurebacillen gehöre und als ganz identisch mit der von ihnen als Granulobacillus immobilis bezeichneten Species aufzufassen sei.

Freilich in einem sehr wesentlichen Punkte unterscheidet er sich von dem meinigen, insofern die sämmtlichen von den beiden Wiener Autoren gezüchteten Stämme ihres durch Anreicherung aus partiell sterilisirter Milch gewonnenen Granulobac. immobilis niemals auch nur den Schatten einer pathogenen Eigenschaft an irgend einem Thiere zu entfalten vermochten. Erst als sie, abweichend von ihrer sonst angewandten Methode der Gewinnung ihres Bacillus aus nicht völlig sterilisirter Milch, Culturen aus Erde anlegten, gewannen sie einmal einen Stamm, mit dem sie an Meerschweinchen das zuerst von mir beschriebene Bild der Gasphlegmone erzeugen konnten und nun identificiren sie ohne Weiteres diesen aus Erde gewonnenen, hochpathogenen Bacillus mit ihrem aus Milch gezüchteten, stets virulent befundenen.

Dass der von Grassberger und Schattenfroh aus Erde gezüchtete Bacillus — die Anreicherung in Milch spielt dabei keine weitere Rolle — mit meinem Erreger der Gasphlegmone identisch ist, gebe ich bereitwilligst zu, besonders nachdem durch Lindenthal und Hitschmann auf das Vorkommen dieses Bacillus in Erde hingewiesen war. Seine Uebereinstimmung mit dem von ihnen aus Milch gezüchteten, sogen. Granulobac. immobilis ist ebenso unbewiesen wie die des letzteren mit dem Gasphlegmone-Bacillus und die von ihnen vertretene Ansicht, dass meine Gasphlegmone-Erreger einfach eine pathogene Abart des in der Natur ausserordentlich verbreiteten Buttersäurebacillus darstellt, bedarf also weiterer Beweise. Grassberger und Schattenfroh stützen ihre Behauptung im Wesentlichen auf die Gleichartigkeit des morphologischen und culturellen Verhaltens der beiden Bacillenarten und helfen sich über den Mangel der Pathogenität ihres Bacillus mit der Aufstellung einer „pathogenen Abart" hinweg.

Wie steht es denn nun aber mit der von den beiden Wiener Forschern behaupteten Uebereinstimmung der beiden Bakterienarten auf künstlichem Nährboden. Ich kann auch diese in einem meines Erachtens sehr wichtigen Punkte nicht zugeben, der sich auf die Bildung von Sporen bezieht. Grassberger und Schattenfroh konnten[2] an ihrem unbeweglichen

[1] Grassberger und Schattenfroh, Ueber Buttersäurebacillen und ihre Beziehungen zu den Gasphlegmonen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 30/31.
[2] A. a. O. Sep.-Abdr. S. 8.



Granulobacillus „unter gewissen Culturbedingungen", wenn sie nämlich in alkalischem, 1 pro mille Stärke enthaltendem Agar züchteten, „den Nachweis der Sporenbildung erbringen und auch zeigen, dass diese Bakterienart dabei Granulose bildet, sowie dass die Vorgänge bei der Versporung ganz denen analog sind, wie wir sie bei der gewöhnlichen Buttersäureart beobachten können; damit war . . . der Beweis erbracht, dass es sich um einen echten Buttersäurebacillus, einen Granulobac. saccharobutyricus handelt."

Nach dem Bekanntwerden der Grassberger-Schattenfroh'schen Arbeit habe ich mich natürlich beeilt, an meinen, verschiedenen Stämmen entsprechenden Culturen des Gasphlegmone-Erregers, zum Theil in Gemeinschaft mit meinem damaligen Assistenten, Herrn Jochmann, die Angaben der Wiener Forscher zu prüfen, und dabei festgestellt, dass kein einziger dieser, durch hochgradige Pathogenität ausgezeichneten Stämme auch in 1 pro mille stärkehaltigem Agar irgendwann auch nur andeutungsweise Sporen entwickelte. Wir haben diese Versuche vielfältig wiederholt, aber stets mit dem gleichen negativen Ergebniss. Damit ist also ein weiteres wesentliches differentiell-diagnostisches Kriterium zwischen dem sogen. Granulobacillns immobilis, der in stärkehaltigem Agar Sporen bildet und meinem, in dem gleichen Nährboden **keine** Sporen producirenden Gasphlegmone-Erreger constatirt. Ich kann daher das an sich sehr anerkennenswerthe Bestreben von Grassberger und Schattenfroh, den Erreger der Gasphlegmonen einer grossen Gruppe wohlcharakterisirter Bacillen einzureihen und ihn als eine pathogene Abart des, ihren eigenen Untersuchungen nach stets avirulenten, in der Natur sehr verbreiteten Buttersäurebacillus hinzustellen, einstweilen als nicht von Erfolg gekrönt bezeichnen.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, weiter auf den nicht pathogenen, unter gewissen Bedingungen, dann aber wie es scheint constant, Sporen bildenden, unbeweglichen, Granulose bildenden Buttersäurebacillus einzugehen, es kam mir lediglich darauf an festzustellen, dass der letztere mit dem für Meerschweinchen hochpathogenen Gasphlegmone-Erreger und demnach auch mit dem von Welch als Bac. aërogenes capsulatus bezeichneten Mikroorganismus nichts zu thun hat und mit demselben ganz und gar nicht identificirt werden darf.[1]

[1] Auch der Gramfärbung gegenüber verhält sich der Granulobacillus immobilis anders als der Gasphlegmone-Erreger. Grassberger u. Schattenfroh erklären nämlich (*Archiv f. Hygiene*, Bd. XXXVII, S. 77), dass die Granulobacillen, der Behandlung nach Gram unterzogen, gefärbt bleiben, dass sie aber zu jenen Bakterien gehören, welche bezüglich der Gramfärbung an der Grenze stehen. „Hat man länger entfärbt,



Bei der Isolirung des „Gasbacillus“, wie ich ihn der Kürze wegen und in Uebereinstimmung mit **Welch** fernerhin bezeichnen will, und seiner Weiterzüchtung in künstlichen Nährböden haben sich die von mir in meiner Monographie über den Gegenstand angegebenen Methoden, vor Allem die Cultivirung auf, unter Wasserstoff im **Blücher**'schen Apparat gehaltenen, Platten und die secundäre Plattenanlegung aus vorher angereicherten und überhitzten Agar-Schüttelculturen, wie ich das eingehender beschrieben habe[1], bestens bewährt und ich bin bei den zahlreichen Fällen von Isolirung des Gasbacillus aus Schaumorganen, die mir seitdem begegnet sind, sowie in einem inzwischen beim Menschen beobachteten Falle von Gasphlegmone stets zum Ziel gekommen. Die nach **Lindenthal** und **Hitschmann**[2] speciell dem letzterwähnten Untersuchungsmodus angeblich anhaftenden Nachtheile habe ich niemals beobachtet und kann denselben, trotz der Einwendungen dieser Autoren, allen denen, welche sich mit der Untersuchung pathogener Anaëroben, namentlich wo es sich um deren Isolirung aus Gemischen mit verschiedenen anderen Bakterien handelt, angelegentlichst empfehlen.

Als weiteres Hülfsmittel zur Isolirung des Gasbacillus aus Bakteriengemischen empfiehlt sich aber, was übrigens auch von anderer Seite in Vorschlag gebracht ist, aber nicht immer berücksichtigt wird, von dem das Bakteriengemisch enthaltenden Gewebsmaterial direct auf Meerschweinchen zu verimpfen. Ich hatte im Laufe des Sommers bei der Untersuchung eines angeblich an Milzbrand verstorbenen Mannes erwünschten Anlass, mich von der Nützlichkeit dieser Maassnahme zu überzeugen. Die im Privathause vorgenommene Section ergab, dass es sich um einen mit umschriebener Nekrose der Rückenhaut verbunden gewesenen erysipelatösen Process handelte und dass in den grossen drüsigen Unterleibsorganen exquisite Gasentwickelung bestand. Durch Einbringen eines Stückchens der stark erweichten Milz in die Subcutis der Bauchwand eines Meerschweinchens gelang es, die bei der mikroskopischen Prüfung von Ausstrichpräparaten aus Milz und Lebergewebe gestellte Vermuthungs-Diagnose, dass hier neben anderen Mikroorganismen auch der Gasbacillus in die Gewebe eingedrungen war, zur Gewissheit zu erheben. Das Thier bot am Tage nach der Infection das schwerste Krankheitsbild der Meer-

---

so finden sich mitunter blasse Exemplare, in anderen Bacillen ist die Färbung lückenhaft.“ Der echte Gasphlegmone-Erreger ist im Gegensatz dazu durchaus Gram-beständig.

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 42/43. Sep.-Abdr. S. 4.

[2] **Lindenthal** und **Hitschmann**, Ein weiterer Beitrag zur Pathologie und Aetiologie der Gangrène foudroyante. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1900. Nr. 46.



schweinchen-Gasphlegmone dar und aus dem am Krankheitsheerde befindlichen Zerfallsproducten gelang die Isolirung des „Gasbacillus“ mühelos.

Wenn man also die primäre Plattencultur unter H im Blücher'schen Apparat, die Anlegung secundärer Platten nach vorgängiger Anreicherung und Ueberhitzung von Agarschüttelculturen und den Thierversuch (am Meerschweinchen) durch Einbringung verdächtigen Materials in's subcutane Gewebe dieser Thiere von vornherein anwendet, dann wird die Isolirung des in Rede stehenden Bacillus immer anstandslos gelingen.

Ich will nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass der Bacillus zum Wachsthum auf Platten zwar der Abwesenheit von Sauerstoff bedarf, dass derselbe aber keineswegs bei Anwesenheit jedes anderen Gases zur Entwickelung gelangt und dass z. B. ein Wachsthum desselben unter Leuchtgas ganz und gar nicht stattfindet.

Bezüglich des Wachsthumes des Gasbacillus in Agar-Stichculturen habe ich schon in meiner ersten Veröffentlichung auf die Verschiedenheiten in der Intensität der Gasentwickelung aufmerksam gemacht und muss erneut darauf hinweisen, dass, während in manchen Agar-Abkochungen (mit ameisens. Natron) die Gasbildung eine so starke ist, dass der Agarcylinder in viele Stücke zerreisst, deren oberster zuweilen den verschliessenden Wattebausch des Reagensglases erreicht, bei anderen genau nach der gleichen Vorschrift bereiteten Agardecocten nur spärliche Gasblasen im Agarcylinder oder zwischen diesem und der Wand des Reagensglases sichtbar werden. Das Alter der Culturen ist dabei[1] für das Auftreten oder Ausbleiben der Gasentwickelung ganz belanglos und die gegentheiligen Angaben von Lindenthal und Hitschmann[2] bedürfen der Correctur. Ich habe mich bei der seit dem Jahre 1893 fortgesetzten Beschäftigung mit dem Erreger der Gasphlegmonen immer und immer wieder davon überzeugen können, dass einzelne über viele Monate fortgesetzte Stämme plötzlich in einer oder der anderen Agar-Abkochung auffallend wenig Gas entwickeln, um dann in einer noch späteren Generation wieder ihr früheres Gasproductionsvermögen an den Tag zu legen. Hier müssen Zusammensetzungen des Nährbodens eine Rolle spielen, deren Regulirung wir leider nicht in der Hand haben.

Richtig stellen muss ich eine in meiner Monographie gemachte Angabe über das Verhalten der Bacillen in steriler Milch. Ich führte

[1] Vgl. *Monographie.* S. 21.

[2] Lindenthal und Hitschmann, Ueber die Gangrène foudroyante. *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien.* Mathemat.-naturw. Cl. CVIII. Abth. 3. S. 161.



damals[1] an, dass die Milch durch die Bacillen zur Gerinnung gebracht wird, dass aber Gasentwickelung ausbleibt. Ich habe zwar nicht, wie Grassberger und Schattenfroh ganz unberechtigter Weise annehmen, nur gelegentlich[2] Milchculturen vorgenommen, aber ich habe die Reagensglas-Culturen nur im Blücher'schen Apparat beobachtet und dabei, da ja eine ununterbrochene Controle der Culturen unausführbar ist, von Gasbildung nichts wahrnehmen können. Später habe ich die mit dem Gasbacillus beimpften Milchculturen mit Paraffin übergossen und mich so allerdings in bequemer Weise von der Richtigkeit der Grassberger-Schattenfroh'schen Angabe überzeugen können, dass der Gasphlegmone-Bacillus in der Milch ausser der Gerinnung auch Gasentwickelung hervorruft. Er gleicht also in dieser Beziehung dem Granulobacillus immobilis der genannten Autoren, ohne dass deshalb ein Anlass vorhanden wäre, diese beiden Mikroben zu identificiren. Ich darf hinsichtlich dieses Punktes auf meine vorher gemachten Auslassungen verweisen. Jedenfalls bietet das Verhalten des Gasbacillus in Milch kein differentiell-diagnostisches Merkmal gegenüber verwandten pathogenen Anaëroben-Arten.

Das Gleiche gilt für das Wachsthum des Gasbacillus in Neutralroth-Agar, wie solcher zur Differenzirung des Typhus- und Colibacillus verwerthet wird. Es tritt in solchen Nährböden eine vom unteren Ende des Impfstiches gegen das obere fortschreitende Entfärbung des Neutralroth ein, welche indess nur in den unteren fluorescirenden Schichten eine nahezu totale ist, während gegen die Oberfläche des Agarcylinders hin noch eine wenn auch von der ursprünglichen abweichende Nüance der Rothfärbung kenntlich ist. Sporenbildung habe ich indess in diesem Nährboden ebenso wenig wahrnehmen können, wie bei Züchtung des Gasbacillus auf Blutserum und muss in Betreff dieses wichtigen Punktes alle in meiner Monographie[3] und in einer späteren Arbeit[4] gemachten Angaben in jeder Beziehung aufrecht halten.

Ich wende mich nunmehr zur Besprechung des Verhaltens des Gasbacillus im Körper des Menschen und gewisser Versuchsthiere und thue das um so lieber, als es mir vergönnt war, seither ausser einer recht grossen Zahl von „Schaumorganen“ und einem mit enormer Emphysembildung am ganzen Körper zur Section gekommen, an den Folgen eines Klappenfehlers verstorbenen Manne auch einen nach einer

[1] A. a. O. S. 24.

[2] A. a. O. Sep.-Abdr. S. 21.

[3] S. 27 u. 28.

[4] E. Fraenkel, Ueber den Erreger der Gasphlegmonen. *Münchener medicin. Wochenschrift.* 1899. Nr. 42/43. Sep.-Abdr. S. 6/7.



complicirten Fractur durch Ueberfahren mit einem elektrischen Strassenbahnwagen entstandenen Fall von Gasgangrän des rechten Oberschenkels eingehend zu untersuchen.

Bezüglich der durch den Gasbacillus beim Menschen ausgelösten Erkrankung hatte ich schon im Jahre 1893, als die Aetiologie der durch das Auftreten von Gas in den Geweben ausgezeichneten Wundinfectionskrankheiten völlig unaufgeklärt war und man es für zweckmässig hielt, dieselben kurzweg als septische Phlegmonen, septische Gangrän und ähnlich zu bezeichnen, auf das Allerbestimmteste erklärt,[1] dass die diffus eiterigen Phlegmonen von den uns hier beschäftigenden prinzipiell zu trennen sind und dass, wie für die ersteren die Eiterbildung, so für die letzteren die Gasentwickelung in dem zudem erweichenden und zerfallenden Gewebe das Charakteristische und für die Beurtheilung maassgebend ist. Ich war zu dieser Ueberzeugung gelangt auf Grund der klinischen Beobachtung und der Ergebnisse des Thierexperimentes, das mich darüber belehrt hatte, dass speciell am Meerschweinchen nach Uebertragung von Reinculturen des Gasbacillus in das subcutane Gewebe ein Krankheitsbild entsteht, welches sich in allen wesentlichen Punkten mit dem beim Menschen spontan nach Infection mit diesem Mikroben auftretenden deckt und sich in dem Auftreten von Gas, blutig-wässeriger Flüssigkeit sowie in zunderartigem Zerfall des Unterhaut- und Muskelgewebes äussert. Alle späteren Untersucher, insbesondere auch Lindenthal und Hitschmann, haben diese Beobachtungen vollkommen bestätigt und es muss daher mindestens befremdlich erscheinen, wenn die genannten Autoren, welche in ihrer Arbeit über die Gangrène foudroyante vom Jahre 1899[2] erklären, „die reine Form der Gangrène foudroyante ist eine von den Phlegmonen ganz verschiedene Infection, sowohl ätiologisch, als auch klinisch, anatomisch und histologisch“ u. s. w. und damit nichts Anderes zum Ausdruck bringen, als was ich bereits 6 Jahre früher auf das Bestimmteste ausgesprochen habe, in ihrem letzten Beitrag zu dem gleichen Capitel[3] wörtlich den Passus vorbringen: „E. Fraenkel, der bezüglich der strengen Abtrennung der Phlegmone von der Gangrène foudroyante unsere Ansichten zu theilen scheint“ u. s. w. Hier liegt ein bedenklicher historischer Irrthum und eine Verschiebung der Thatsachen vor, welche ich an der Hand der vorstehenden Litteraturangaben ein für alle Mal richtig gestellt haben möchte.

In dieser meiner, ausser von anderen Autoren, auch von Lindenthal und Hitschmann getheilten Auffassung von der Sonderstellung

[1] *Monographie.* S. 3.
[2] A. a. O. S. 164.
[3] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. Sep.-Abdr. S. 31.

der sogenannten Gasphlegmonen bin ich durch alle weiteren im Laufe der Jahre gemachten experimentellen Untersuchungen und insbesondere durch den kürzlich von mir beobachteten Fall einer reinen Gasphlegmone beim Menschen bestärkt worden. Ich gehe dabei freilich nicht so weit, wie Lindenthal und Hitschmann, welche meinen,[1] dass „in den reinen Formen, und nur diese sind beweisend, die Entzündung vollständig fehlt, wie sie das als die ersten zu zeigen in der Lage waren“ oder wie es in derselben Arbeit nochmals heisst, „dass die reinen Infectionen vollständig frei sind von allen Zeichen einer eigentlichen Entzündung“. Als neu wird von Lindenthal und Hitschmann in die Nomenclatur der Ausdruck „Vergährungsnekrose“ eingeführt, weil sie der Ansicht sind, dass der Gewebsuntergang in den Fällen von Gasgangrän als der Ausdruck einer von dem Gasbacillus erzeugten „Vergährung des lebenden . . . Gewebes“ anzusehen ist. Ob damit thatsächlich ein wesentlicher Fortschritt in Bezug auf unsere Vorstellung von dem Wesen der uns beschäftigenden Krankheit angebahnt ist, will ich dahingestellt sein lassen und nun zunächst auf die Erörterung der feineren histologischen Vorgänge eingehen, wie sie durch Ansiedelung des Gasbacillus im lebenden Körper, sei es des Menschen oder Thieres, hervorgebracht werden.

In meiner Monographie hatte ich mich darauf beschränkt, eine, meiner Auffassung nach, ziemlich ausführliche Schilderung der im Körper des Meerschweinchens durch künstliche Infection erzeugten Gasphlegmone zu geben und durch, wie ich gleichfalls glaubte, allgemein verständliche Abbildungen zu erläutern. Von menschlichem Material standen mir vor Allem drei Mischinfectionen zu Gebote, welche ich zwar sehr eingehend mikroskopisch untersucht habe, die ich aber naturgemäss nicht dazu verwerthen konnte, um bündige Schlüsse über die Wirkung des Gasbacillus als solchen auf das Binde- und Muskelgewebe des Menschen zu ziehen. Denn es hatte in diesen Fällen ausser dem Gasbacillus auch pyogene Bakterien auf das Gewebe eingewirkt. Unter diesen Umständen habe ich selbstverständlich Abstand davon genommen, über die dabei erhobenen mikroskopischen Befunde zu berichten. Der einzige Fall von reiner Gasphlegmone kam zu meiner Beobachtung zur Zeit der Choleraepidemie, also zu einer Zeit, wo ich mit Arbeit aufs Aeusserste überhäuft war. Damals unterliess ich es, Material für histologische Zwecke zu conserviren und begnügte mich damit, nachdem ich mich durch die Untersuchung an Deckglasausstrichpräparaten von der ausschliesslichen Anwesenheit des mir bereits bekannten Gasphlegmonen-Erregers überzeugt hatte, den letzteren culturell weiter zu verfolgen.

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. Sep.-Abdr. S. 25.

Dagegen habe ich, nachdem ich das Meerschweinchen als das bei Weitem empfänglichste, in jedem einzelnen Fall sicher reagirende Versuchsthier zur Erzeugung der sogen. Gasphlegmone erkannt hatte[1] — eine Beobachtung, welche sechs Jahre später auch von Lindenthal und Hitschmann bestätigt worden ist — das dann sehr reichlich zu meiner Verfügung gewesene Material auf das Eingehendeste erforscht. Nach Lindenthal und Hitschmann[2] sind indess „die vorhandenen (sc. meine) mikroskopischen Beschreibungen nicht genug ausführlich; so findet sich unter Anderem nirgends ein Wort über die Kernverhältnisse, ein nicht unwesentlicher Punkt". Dass ich die Beschreibung der histologischen Befunde beim Meerschweinchen noch breiter hätte geben können, will ich nicht in Abrede stellen. Alles Wesentliche ist aber, wie ich glaube, in derselben enthalten, ganz speciell die Veränderungen der Musculatur sind, wie ich meine, erschöpfend dargelegt und die Art und Weise des Zerfalls der Muskelbündel, die schliessliche Umwandlung derselben in eine ganz amorphe, bröcklige Masse u. s. w. so beschrieben, dass Jeder, zumal wenn er die beigefügten histologischen Abbildungen mit berücksichtigt, auch ohne ein so erkranktes Thier gesehen zu haben, eine ganz ausreichende Vorstellung von der Art der sich hier abspielenden Vorgänge bekommen wird. Ich halte die Unterlassungssünde einer nicht ausdrücklichen Erwähnung des Verhaltens der Muskelzellen — über jene im Bindegewebe habe ich Angaben gemacht — für nicht allzu gross. Nun ist ja, wie ich Lindenthal und Hitschmann ohne Weiteres zugebe, meine Beschreibung der an dem Binde-Muskelgewebe des Meerschweinchens constatirten Veränderungen natürlich nicht ausreichend, „die Befunde beim Menschen zu ersetzen".[3] Aber haben denn die von Lindenthal und Hitschmann mit anerkennenswerther Ausführlichkeit geschilderten Befunde am Binde-Muskelgewebe von Fällen menschlicher Gasgangrän von den bei der Meerschweinchen-Gasphlegmone erhobenen abweichende Ergebnisse und damit neue, unser Verständniss von dem fraglichen Krankheitsprocess beim Menschen in andere Bahnen lenkende Gesichtspunkte zu Tage gefördert? Ich behaupte kurz und bündig: nein und bin in der glücklichen Lage, mich für die Begründung dieser Antwort auf Lindenthal und Hitschmann selbst zu beziehen, welche in ihrer ersten ausführlichen Arbeit[4] nachdem sie in Bestätigung der in meiner Monographie gemachten Angaben „das Meerschweinchen für hochpathogen gegen den Gasbacillus" bezeichnet und eine sich mit der meinigen durchaus deckende Schilderung

[1] *Monographie.* S. 29.
[2] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S 29.
[3] *Ebenda.* S. 29.
[4] Lindenthal und Hitschmann, Ueber die Gangrène foudr. A. a. O. S. 123.

von der künstlich erzeugten Gasphlegmone beim Meerschweinchen entworfen haben, mit dürren Worten erklären: „mikroskopisch in der Musculatur derselbe Befund wie beim Menschen“. Wer also die Veränderungen in der Musculatur des Meerschweinchens bei künstlich erzeugter Gasphlegmone kennen gelernt hat, der wird sich ohne Weiteres auch ein Bild von den Veränderungen, wie sie bei dem spontan sich beim Menschen entwickelnden gleichen Krankheitsprocess auftreten, machen können. Ich möchte aber trotzdem nicht unterlassen, hier das, was ich selbst gelegentlich der Untersuchung eines von mir im Jahre 1900 beobachteten Falles von reiner Gasphlegmone habe feststellen können, anzuführen, zumal es in manchen Punkten von der Beschreibung der Befunde durch Lindenthal-Hitschmann, welche, wie bereits erwähnt, auf das vollständige Fehlen aller Zeichen einer eigentlichen Entzündung ganz besonderen Werth legen, abweicht.

Die Erkrankung betrifft einen 24jährigen kräftigen Mann, der am 3. April 1900 in angetrunkenem Zustand unter die Räder eines elektrischen Strassenbahnwagens gekommen war und erst frei gemacht werden konnte, nachdem der Wagen mittels Hebewerks hochgehoben worden war. Bei der Aufnahme erschien der rechte Unterschenkel unter dem Knie mehrfach fracturirt und zermalmt, das Kniegelenk eröffnet, die Musculatur zum grössten Theil vom Knochen abgeschält. In Aethernarkose wird der rechte Oberschenkel unmittelbar über den Condylen amputirt. Die Weichtheile über dem Stumpf wurden vernäht. Das linke Bein ist ebenfalls im unteren Drittel des Oberschenkels, Kniegelenk und oberen Drittel des Unterschenkels zermalmt. Grosse Weichtheilwunde. Wegen grossen Collapses des Patienten wird diese in aller Eile nur tamponirt. Pat. kommt Nachts 1 Uhr zu Bett; am 4. IV. Morgens 8 Uhr erfolgt der Tod. (An dem amputirten Bein ausser ausgedehnten Knochen- und Weichtheilzertrümmerungen und der Anwesenheit von Schmutz in den zertrümmerten Geweben nichts Bemerkenswerthes.)

Die Section ergiebt Fehlen des rechten Unterschenkels und des unteren Drittels des Oberschenkels. Quer über das Ende des Stumpfes verläuft in frontaler Richtung eine 18 ^{cm} messende, vernähte Operationswunde. Die Haut an der Vorderseite des Oberschenkelstumpfes bis zur Unterbauchgegend grünlich gefärbt, die Oberhaut theils blasig abgehoben, theils in Fetzen gelöst. Bei Druck auf diese Partieen fühlt man, besonders an der Innenseite des Stumpfes, deutliches Knistern. Beim Einschneiden entleert sich sowohl aus dem schmierigen, gelblich gefärbten Unterhaut- als Zwischenmuskelgewebe von feinsten Luftbläschen durchsetzte, trübe Flüssigkeit. Das Muskelgewebe erscheint trübe, brüchig. In der austretenden Oedemflüssigkeit gelingt der mikroskopische und



culturelle Nachweis eines Bacillus, der identisch ist mit dem von mir im Jahre 1893 beschriebenen Gasphlegmone-Bacillus. Andere Mikroorganismen fehlen. Am linken Bein keine anderen Veränderungen als die bereits klinisch festgestellten; weitgehendes Décollement der Haut am Oberschenkel, sämmtliche Gewebe des linken Beines gut gefärbt, frei von Gas. In den drüsigen Unterleibsorganen, speciell in der Leber, gleichfalls keine Spur von Gasansammlung.

Ehe ich auf die Analyse des Falles eingehe, lasse ich hier die Resultate der mikroskopischen Prüfung folgen, welche an verschiedenen, der Haut, dem Unterhautgewebe, sowie der Musculatur entnommenen Stücken vorgenommen worden ist. Entsprechend dem mikroskopischen Befund ist die Oberhaut vollständig abgelöst, so dass die einzelnen von Epithel entblössten Papillen direct sichtbar sind. Das Unterhautgewebe ist ausserordentlich trübe, nimmt mit Eosin einen schmutzig-rothen Farbenton an und erscheint nahezu völlig kernlos. In durchaus normaler Weise treten die Kerne nur an den Knäueldrüsen und deren Ausführungsgängen hervor, während das Epithel der Talgdrüsen mehr oder weniger nekrotisch erscheint. Da wo im subcutanen Fettgewebe breitere Bindegewebszüge auftreten, ist auch an diesen die gleiche Kernlosigkeit und trübe Beschaffenheit wie im Bereich der Cutis augenfällig. Allenthalben treten, namentlich im Corium, aber auch im Unterhautfettgewebe meist rundliche lufthaltige Hohlräume auf. An mit Orceïn und polychromem Methylenblau gefärbten Schnitten zeigt sich, dass das elastische Gewebe bis in die feinsten Fasern der Papillen hinein vortrefflich erhalten ist und seine Färbbarkeit nirgends eingebüsst hat. Dagegen trifft man sowohl in der Subcutis als im Corium an verschiedenen Stellen kleinzellige Infiltrationsheerde von nicht überall gleichmässiger Ausdehnung. Die dieselben zusammensetzenden zelligen Elemente documentiren sich der Hauptsache nach als polynucleäre Leukocyten. Die schon im Ausstrichpräparat nachgewiesenen Bacillen liegen theils in dichten Schwärmen, theils mehr diffus, so dass die einzelnen Individuen gut unterschieden werden können, vom Papillarkörper an abwärts bis ins subcutane Fettgewebe hinein und sind an den Stellen ihrer stärksten Anhäufung schon mit schwacher Vergrösserung als blaue Streifen und Klümpchen zu erkennen. Von einer ausgesprochenen Ansammlung der Bacillen an den Wandungen der das Unterhautbinde- und Fettgewebe durchsetzenden lufthaltigen Hohlräume ist nichts zu merken. Die Wandungen dieser Räume sind lediglich durch Bindegewebsfasern oder, wo sie im Fettgewebe liegen, von diesem gebildet und frei von jeglicher zelligen epi- oder endothelialen Auskleidung. Die Untersuchung der tieferen Gewebsschichten, also des eigentlichen Muskel- und Zwischen-



muskelgewebes zeigt auch in diesem rundliche und ovale, zum Theil auch unregelmässig begrenzte lufthaltige Hohlräume. In einzelne derselben ragt das zu einer amorphen Masse zerfallene kernlose Muskelgewebe hinein. Auch an Stellen, wo gasführende Hohlräume fehlen, ist die Muskelsubstanz vielfach in grosser Ausdehnung kernlos geworden, ohne dass es indess dabei zu einem völligen Schwund der charakteristischen Muskelzeichnung gekommen zu sein braucht. Man erkennt vielmehr noch, wenn auch nicht durchgehends, die quere Streifung und nur die absolute Kernlosigkeit weist auf die schwere Ernährungsstörung hin, welche hier Platz gegriffen hat. Allmählich schwindet indess auch die Streifung der Muskelsubstanz. Die einzelnen Bündel zerfallen der Länge und Quere nach in feinste Fragmente bis zur schliesslichen Umwandlung in eine ganz structurlose, breiige Masse. In der Umgebung solcher Herde kann sich wieder ganz normales, durch die Anwesenheit mit wohlerhaltenen Kernen versehener Zellen ausgezeichnetes Gewebe finden. In dieser Weise wechseln intacte Partieen mit völlig zerstörten und weniger stark ergriffenen Abschnitten der Muskeln ab und es bedarf der Untersuchung einer möglichst grossen Zahl von aus verschiedenen Abschnitten des erkrankten Beins herrührenden Gewebspartieen, um ein richtiges Urtheil über die einzelnen Phasen des sich hier abspielenden Processes zu gewinnen. Bakterien sind auch hier allenthalben in ganz enormer Zahl vorhanden und zwar auch in solchen Theilen, die sich mikroskopisch in Bezug auf ihre feinere Structur normal verhalten. Sie liegen in den lockeren, die einzelnen Primitivbündel trennenden Gewebe in langen Zügen. Erwähnt zu werden verdient indess, dass ähnlich wie in den Schnitten durch die Haut und das Unterhautgewebe auch im Perimysium internum hier und da kleinzellige Infiltrationsherde angetroffen werden, innerhalb derer ebenso wie in ihrer Umgebung die specifischen Bacillen in grosser Zahl sichtbar sind. Im Lumen der auf den verschiedenen Schnitten angetroffenen Gefässe, welche übrigens intacte Wandungen darboten, habe ich nirgends Bakterien nachgewiesen. Ebenso fehlten wandständige oder obturirende Thromben.

Dass es sich bei dem mitgetheilten Fall um eine als Gasphlegmone, Gasgangrän oder wie man sie sonst nennen will, aufzufassende Erkrankung an den Weichtheilen des Amputationsstumpfes gehandelt hat, unterliegt keinem Zweifel und geht aus den bei der Section festgestellten Erhebungen, knisterndes Gefühl beim Palpiren, Austritt von gasblasenhaltiger Flüssigkeit aus dem eingeschnittenen Gewebe und den durch die mikroskopische Untersuchung beigebrachten Befunden, wie ich sie eben eingehend geschildert habe, einwandsfrei hervor. Was den Fall besonders bemerkenswerth macht, ist der Umstand, dass sich die schweren, hier be-

sprochenen Veränderungen innerhalb des erstaunlich kurzen Zeitraumes von 7 Stunden, welcher zwischen der Beendigung des operativen Eingriffes und dem Eintritt des Todes verstrichen war, entwickelt hatten. Es kommt dabei absolut nicht in Betracht, dass für den tödtlichen Ausgang im vorliegenden Fall die hier in Rede stehende Erkrankung des Amputationsstumpfes kaum von wesentlicher Bedeutung gewesen sein dürfte. Denn es wurde ausser der erwähnten Comminutivfractur am linken Bein bei der Section eine Schädelfractur und an den makroskopisch intacten Lungen des sehr robusten Mannes eine ausserordentlich hochgradige Fettembolie nachgewiesen. Es hätte also des Hinzutretens der Gangrène foudroyante an dem Amputationsstumpf nicht weiter bedurft, um das Geschick des Patienten zu besiegeln.

Aetiologisch haben wir auch wieder eine Verletzung vor uns, bei der es zu einer Verunreinigung der Wunde mit Erde und Strassenschmutz gekommen war und in dieser Beziehung finden sich in den von anderen Autoren mitgetheilten Krankengeschichten von Gasphlegmone vielfach ähnliche Angaben. Die Foudroyanz der Entwickelung der hier beobachteten Gewebsveränderungen findet ihre vollkommene Analogie in den Ergebnissen des Thierversuches nach Uebertragung von Reinculturen in das Unterhautgewebe von Meerschweinchen, bei denen die allerdings unter meist noch hochgradigerer Gasentwickelung einhergehenden Zerfallserscheinungen des Unterhaut- und Muskelgewebes schon innerhalb der ersten 12 Stunden nach vorgenommener Infection zur Wahrnehmung kommen können.

Aber noch in einer anderen Beziehung ist der hier besprochene Krankheitsfall von nicht unwesentlichem Interesse, insofern uns die eingehende mikroskopische Untersuchung über die Anwesenheit multipler entzündlicher Infiltrationsherde sowohl in der Subcutis als im intermusculären Gewebe des erkrankten Beins unterrichtet hat. Die Behauptung von Lindenthal und Hitschmann[1], wonach „in den reinen Fällen (sc. von Gasphlegmone) — und nur diese sind beweisend — die Entzündung vollständig fehlt", ist damit als nicht zutreffend gekennzeichnet, denn es hat sich hier, wie durch das Culturverfahren erhärtet worden ist, um eine nur durch den „Gasbacillus" bedingte Infection gehandelt und trotzdem ist es, noch dazu in einem so frühen Stadium des Processes, an den verschiedensten Stellen des erkrankten Beins zur Bildung von entzündlichen Herden gekommen.

In ihrer ersten Arbeit über den Gegenstand[2] geben übrigens die ge-

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 25.
[2] *Sitzungsber. der Kaiserl. Akademie der Wiss. in Wien.* A. a. O. S. 123.



nannten Autoren, wenigstens für Meerschweinchen, die Anwesenheit einer wenn auch „minimalen zelligen Infiltration“ zu und sprechen[1] nur davon, dass beim Menschen „jede nennenswerthe zellige Infiltration“ fehlt, während ich selbst in meiner Beschreibung der an Meerschweinchen am Ort der Infection entstandenen Veränderungen[2] auf „dichte kleinzellige Infiltrationen des intermuskulären Gewebes“ aufmerksam gemacht habe. Also auch in dieser Beziehung vollkommene Uebereinstimmung der Gewebsalterationen bei der künstlich erzeugten Gasphlegmone des Meerschweinchens und der spontan entstandenen des Menschen.

Der hier erörterte Befund der entzündlichen Infiltrationsherde dient nun u. A. zugleich als unanfechtbarer Beweis dafür, dass wir es thatsächlich mit einem vitalen Vorgang, mit einer echten Gasphlegmone und nicht etwa mit einer postmortalen Entwickelung von Gas im Gewebe zu thun gehabt haben. Ich muss auf diesen Punkt etwas ausführlicher eingehen, weil Lindenthal und Hitschmann die Behauptung aufgestellt haben[3] „dass die Wirksamkeit unserer specifischen Bakterien (i. e. des von mir als Bac. phlegm. emphysem. bezeichneten mit dem Bac. aërog. capsul. Welch identischen Mikroorganismus) nicht an vitale Funktionen des Individuums gebunden ist und dass die anatomisch sowie histologisch identischen Veränderungen auch nach dem Tode hervorgerufen werden können“. Es wäre freilich von höchstem biologischem und allgemein pathologischem Interesse gewesen, wenn wir einen pathogenen Mikroorganismus kennen gelernt hätten, der an den Zellcomplexen des todten, nicht mehr reactionsfähigen Organismus im Stande gewesen wäre, die gleichen Veränderungen wie an der lebenden Zelle hervorzurufen oder, wie Lindenthal und Hitschmann es ausdrücken[4], dass „die durch diese Stäbchen verursachten Veränderungen unabhängig von der Vitalität des Gewebes entstehen, eine Erscheinung, die ohne Analogie bei anderen Infectionserregern ist“. Die Verfasser spinnen diesen Gedankengang des Weiteren aus und erklären[5], dass, wenn die Stäbchen post mortem zu ihrer Vermehrung günstige Bedingungen finden, es dann zur Vergährung des Gewebes kommt, und dass dann Gas- und Texturveränderungen im Gewebe entstehen“. Mit anderen Worten, man müsste also im todten Meerschweinchen Gewebsveränderungen erzeugen können, welche mit dem Bilde der experimentell am lebenden Thier mit meinem Bacillus hervorgerufenen Gasphlegmone übereinstimmen.

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 143.
[2] *Monographie.* S. 45.
[3] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 23.
[4] A. a. O. S. 24. [5] A. a. O. S. 27.



Ich war auf die Erörterung dieser Frage schon in meiner letzten Arbeit „über den Erreger der Gasphlegmone“[1] eingegangen, die allerdings zu einer Zeit geschrieben war, wo ich, wie Lindenthal und Hitschmann vorwurfsvoll bemerken[2], „noch ohne Kenntniss ihrer ausführlichen Arbeit, lediglich gestützt auf die vorläufige Mittheilung (sc. von Lindenthal und Hitschmann) auf dem 20. Chirurgen-Congress zu Berlin“ gewesen bin. Die Thatsache ist völlig richtig. Aber es lag für mich nicht das mindeste Bedürfniss vor, mit meiner eben erwähnten Publication auf die ausführliche Abhandung von Lindenthal und Hitschmann zu warten und ich stehe ausserdem nicht an, zu erklären, dass diese ausführliche Arbeit der genannten Autoren de facto nichts gebracht hat, was nicht in der „Vorläufigen Mittheilung“ bereits enthalten gewesen wäre. In meiner (Münch. med. W.) veröffentlichten Arbeit[3] hatte ich ausgeführt, dass „als postmortale Wirkung der Gasbacillen nur die Gasentwickelung, speciell in den grossen Bauchorganen . . . bei Kaninchen und (wenn auch nicht constant) im Unterhautgewebe nach subcutaner Impfung von Meerschweinchen gelten kann“. Für diese Behauptung habe ich nach der Ansicht von Lindenthal und Hitschmann keine Belege beigebracht, eine Bemerkung, welche ganz unverständlich ist, da ich die Thierexperimente, welche mich zur Feststellung dieser Thatsache führten, ausführlich besprochen habe. Und jetzt, nachdem ich weitere Versuche in dieser Richtung vorgenommen habe, kann ich nur erneut meine damalige Behauptung wiederholen, dass nach Einverleibung von Reinculturen des Gasphlegmone-Erregers in das Unterhautgewebe von bald nach der Injection getödteten und während 24 Stunden im Thermostaten conservirten Meerschweinchen zuweilen umschriebene Gasbildung an der Einverleibungsstelle eintritt, wodurch die Haut luftkissenartig abgehoben wird, dass aber weder jemals Flüssigkeitsaustritt in die Gewebe noch zunderartiger Zerfall der letzteren zu beobachten ist. Es kommt also den Gasbacillen keineswegs die besondere Stellung zu, die ihnen von Lindenthal und Hitschmann vindicirt ist und ihre damit im Zusammenhang gemachten Auseinandersetzungen werden schon nach dem ganz unzweideutigen Ausfall des Thierversuchs gegenstandlos.

Und was lehrt die Beobachtung am Menschen? Auch hier verfüge ich über Material, das besonders geeignet ist, gegen die Lindenthal-Hitschmann'sche Anschauung verwerthet zu werden, weil es sich dabei

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* A. a. O. Sep.-Abdr. S. 12ff.
[2] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 19.
[3] A. a. O. S. 19, Fussnote.



um ein Experiment handelt, das unsere grosse Lehrmeisterin, die Natur, angestellt hat. Ich habe dabei hauptsächlich solche Fälle im Sinn, bei denen es postmortal zur Gasbildung im Unterhaut- und Zwischenmuskelgewebe kommt. Die letzte Beobachtung dieser Art habe ich im December v. J. gemacht.

An der Leiche des 41jährigen, am 29. XII., 19 ^{h} p. m. zur Section gekommenen Mannes (Sect. 1902/1900) fiel mir die ganz unförmige Beschaffenheit des Körpers auf und die einfache Palpation ergab als erklärendes Moment das Bestehen eines über den gesammten Körper ausgedehnten, am stärksten an den Seitentheilen des Thorax entwickelten Emphysems. Das Scrotum erwies sich als kolossal gespannt und beim Einstechen entwich mit starkem Druck sich unter knallendem Geräusch entzündendes, mit wenig leuchtender Flamme brennendes Gas. Ueber den geblähten Partieen an der Haut des Gesichts, Halses und Rumpfes allenthalben deutliches, feinblasiges Knistern. Die Subcutis im Bereich der erwähnten Regionen von zahllosen lufthaltigen Hohlräumen durchsetzt, erscheint als absolut trockenes, lockeres, schwammiges Gewebe, das von völlig normaler Haut bedeckt ist. Nirgends Extravasate oder Oedem, nirgends zunderartiger Zerfall. In der Musculatur makroskopisch nichts von Gasblasen nachzuweisen, dagegen, wenn auch spärlich, in dem lockeren intermusculären Gewebe zwischen den einzelnen Muskelbäuchen. In der Bauchhöhle etwas fleischwasserartige, geruchlose, klare Flüssigkeit. Leber und Milz bieten nicht das charakteristische Aussehen von „Schaumorganen“ dar, wohl aber entleert sich, wie namentlich an Schnitten durch die Leber unzweideutig zu erkennen ist, aus den durchtrennten Gefässen schaumiges Blut.

Die in der Bauchhöhle des an den Folgen eines schweren, inveterirten Aorten-Klappenfehlers zu Grunde gegangenen Mannes angesammelte Flüssigkeit enthielt spärliche, auch durch Cultur als solche identificirte, Gasphlegmone-Bacillen, und es gelang, durch Uebertragung von 1 ^{ccm} dieser Bauchhöhlenflüssigkeit sowie eines Stückchens emphysematösen Unterhautgewebes in die Subcutis der Bauchwand zweier Meerschweinchen bei beiden Thieren das klassische Bild der experimentellen Gasphlegmone hervorzurufen.

Es wurden nun Stücke von Haut und Unterhautgewebe sowie Musculatur und von inneren Organen Leber, Milz und Nieren des betreffenden Mannes eingehend mikroskopisch untersucht. Ich gehe hier zunächst auf die Befunde an der Haut, dem Unterhaut- und Muskelgewebe ein. Die Haut zeigte in ihren sämmtlichen Bestandtheilen völlig normales Verhalten. Die der Unterlage fest anhaftende Oberhaut gestattet die Unterscheidung ihrer sämmtlichen Schichten. Talg- und Knäueldrüsen lassen intacte



Wände und vortrefflich erhaltenes Epithel erkennen. In der Pars reticularis und im subcutanen Gewebe finden sich zahlreiche, meist rundliche, in der Grösse wechselnde lufthaltige Hohlräume, deren begrenzende Wendungen von den stark aus einander gedrängten, übrigens durchaus normalen, sich vortrefflich färbenden Bindegewebsbündeln gebildet werden. Nirgends erscheint das Gewebe ödematös, erweicht oder zerfallen. Die Gefässe, und zwar sowohl Arterien- als Venenstämmchen, sowie Capillaren sind von der Masse nach wechselnden Bacillenhaufen erfüllt, so dass man stellenweise geradezu von Bacillenpfröpfen sprechen kann. Das ganze Gefässsystem der Haut und Subcutis enthält sehr reichlich Blut. Zellige Infiltrationsherde fehlen vollkommen. In den an das Unterhautgewebe angrenzenden Muskelschichten nehmen die Bakterienmassen erheblich ab und beschränken sich auf einzelne Gefässchen in dem lockeren intermusculären Gewebe. Hier und da trifft man auch ein paar extravasculär gelegene Bacillen. Parenchymatöse Veränderungen des Muskelgewebes werden ebenso vermisst, wie kleinzellige Infiltrate im intermusculären Gewebe. Nirgends Oedem, nirgends Lockerung des Zusammenhanges zwischen Perimysium internum und Muskelbündeln, überall vortreffliche Färbung der schön gestreiften Muskelsubstanz, überall Integrität der zelligen Elemente in der Muskulatur und der bindegewebigen Stützsubstanz.

Hier haben wir also einen Fall vor uns, wo es zu einer Ueberschwemmung des Körpers mit dem Bacillus der Gasphlegmone von der Gefässbahn und zu einer postmortalen Gasentwickelung namentlich im Haut- und Unterhautgewebe des Verstorbenen gekommen ist. Wo der Eintritt des Bacillus in das Gefässsystem erfolgt ist, habe ich nicht eruiren können. Dass in solchen Fällen die Invasion der Mikroben bereits vor dem Tode des Patienten stattgefunden hat, halte ich mit Rücksicht auf die in dieser Beziehung durch das Experiment zu Tage geförderten Thatsachen feststehend und verweise auf die von Ernst, Goebel und mir selbst[1] hinsichtlich dieses Punktes gemachten Auslassungen, die sich auch mit denen von Welch in seiner mehrfach erwähnten vortrefflichen Arbeit fast völlig in Einklang befinden.

Nach Lindenthal und Hitschmann hätte man nun erwarten müssen, bei der histologischen Untersuchung der emphysematösen Gewebe genau die gleichen oder doch wenigstens annähernd dieselben Veränderungen zu finden, wie an Gewebsstücken, welche Fällen von Gasgangrän entstammen. Die Verff. sagen nämlich ganz ausdrücklich[2], „wo Gas im Gewebe (durch diese Stäbchen bedingt) auftritt, ist es ja ein Product der Vergährung, ent-

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* A. a. O. S. 14 15.

[2] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 27.



steht also aus dem Gewebe heraus, muss also mit Veränderungen des Gewebes einhergehen. Und die Veränderungen bestehen eben in dem zunderartigen Zerfall.“ Das ist doch klar und deutlich ausgedrückt und lässt beim Leser kein Missverständniss aufkommen.[1] Das Mikroskop hat aber in ganz anderem Sinne entschieden und uns ganz unzweideutig darüber belehrt, dass nichts von alledem, was nach Lindenthal und Hitschmann eintreten muss, erfolgt ist, nirgends etwas von Oedem, Erweichung oder zunderartigem Zerfall. Der Befund beschränkte sich vielmehr, ganz in Uebereinstimmung mit den makroskopischen Wahrnehmungen bei der Section, auf den Nachweis von lufthaltigen Hohlräumen in Haut-, Unterhaut- und spärlicher auch im intermusculären Gewebe bei völliger Integrität aller Gewebselemente. Man wende nicht etwa ein, dass die Differenzen in der Einwirkung auf die Gewebe sich aus der Verschiedenheit der Localisation der Bacillen ableiten lassen, welche das eine Mal intravasculär angesiedelt waren, wie bei dem eben berücksichtigten Falle von postmortaler Emphysembildung, das andere Mal in den lockeren Maschen des Bindegewebes, wie in den Fällen von Gasphlegmone. Der springende Punkt für Lindenthal und Hitschmann bei der Beurtheilung der ganzen Frage ist lediglich das Auftreten von Gas in den Geweben. Wo dieses unter dem Einfluss des „Gasbacillus“ sich entwickelt, ist (nach Lindenhal u. Hitschmann auch im todten Körper) das Gewebe der „Gährungsnekrose“ verfallen. In dem hier eingehend besprochenen Fall liess sich von alledem nichts nachweisen und somit hat auch die Beobachtung am Menschen zu Ungunsten der Ansicht von Lindenthal u. Hitschmann entschieden, dass die durch den Erreger der Gasphlegmone verursachten Veränderungen unabhängig von der Vitalität des Gewebes entstehen. In der Subcutis des lebenden Menschen oder Thieres erzeugt dieser Bacillus das classische Bild der Gangrène foudroyante (Gasphlegmone), im gleichen Gewebe des todten Menschen oder Meerschweinchens vermag er nichts Anderes als Gas zu bilden, ohne dessen Structur zu zerstören.

Dem oben erörterten Phänomen des postmortal entstandenen Unterhaut-Emphysems ganz analog sind diejenigen Zustände, bei denen sich in den grossen drüsigen Organen des Unterleibs, speciell in der Leber Gasblasen in mehr oder minder reichlicher Menge entwickeln, wodurch

[1] Die Verff. sprechen ganz allgemein von „Gewebe“ und nicht, wie es in einem Referate über die Arbeit von Lindenthal und Hitschmann in Nr. 30, 1901, der *Fortschritte der Medicin* irrthümlich heisst, von „inneren Organen“, in welchen die anatomischen und histologischen Veränderungen der ... Gasentwickelung, Decomposition des Zellleibes, Kernschwund, verwischte Zellgrenzen, seröse Durchtränkung auch nach dem Tode durch die Bacillenwirkung eintreten können.



dieselben dann eine solche Veränderung erfahren, dass man sie nach dem Vorschlage von Ernst als Schaumorgane bezeichnet. Es ist durch eine Reihe von Untersuchern der Beweis dafür erbracht worden, dass in der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle von solchen Schaumorganen das Auftreten der Gasblasen auf die Anwesenheit eines Bacillus zurückzuführen ist, der als identisch mit dem Erreger der Gasphlegmone angesehen werden muss.

Diese an menschlichen Leichen spontan vorkommenden Organveränderungen kann man, wie zuerst Welch experimentell erhärtet hat und nach ihm von verschiedenen Seiten bestätigt worden ist, künstlich bei Thieren, am besten Kaninchen, dadurch herstellen, dass man denselben von der Ohrvene aus eine Culturaufschwemmung des Gasbacillus einverleibt und sie wenige Minuten bis mehrere Stunden nach vorgenommener Infection tödtet. Lässt man ein so vorbehandeltes Thier über Nacht im Thermostaten, dann findet man bei der Section namentlich die Leber, meist auch die Milz, in geringeren Graden und nicht konstant auch die Nieren von Gasblasen durchsetzt und damit ein Bild, welches sich mit dem der menschlichen Schaumorgane ganz und gar deckt. Es verdient dabei hervorgehoben zu werden, dass es mir — und, so weit ich sehe, auch Anderen — niemals geglückt ist, bei Kaninchen, auch wenn noch so hochgradige Schaumorgane entstanden waren, eine Spur von Unterhaut-Emphysem zu erzeugen und ich vermag einstweilen, obwohl doch kein Zweifel darüber obwalten kann, dass nach der intravenösen Einspritzung ein Transport der Bakterien auch in das Gefässgebiet der Haut und des Unterhautgewebes bewerkstelligt sein muss, das Ausbleiben von postmortaler Gasentwickelung in Haut und Subcutis zu erklären. Uebrigens soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch beim Menschen Fälle von postmortaler Emphysembildung, wie ich sie oben geschildert habe, auch bei einem so grossen Sectionsmaterial wie dem unserigen, zu den Seltenheiten gehört und nur ausnahmsweise für sich allein oder neben gleichzeitig bestehenden Schaumorganen, die man namentlich in geringeren Graden doch nicht allzu spärlich antrifft, zur Wahrnehmung gelangen. Es müssen jedenfalls noch weitere hierher gehörige Beobachtungen gesammelt und in ihren Einzelheiten analysirt werden, damit man die Bedingungen feststellen kann, unter denen es beim Menschen zur Entstehung von postmortalem Emphysem kommt. Als feststehend darf man aber ansehen, dass sowohl das postmortale Emphysem als die bei Sectionen angetroffenen Schaumorgane dem schon bei Lebzeiten der betreffenden Individuen erfolgten Eindringen des Gasbacillus in den Körper ihre Entstehung verdanken. Zu genau der gleichen Auffassung bekennt sich in seiner Arbeit „über Gas-



bildung in den Gallenwegen"[1], auch Albert Stolz, in dessen Fällen freilich von dem Verf. nicht der Bacillus der Gasphlegmone, sondern das Bact. coli bezw. der Bac. lact. aërog. für die Gasbildung verantwortlich gemacht worden ist.[2]

Etwas anders verhält es sich mit der Frage nach dem Zeitpunkt, in welchem die Gasentwickelung speciell in den drüsigen Unterleibsorganen einsetzt, anders ausgedrückt mit der Frage, ob die bei Sectionen angetroffenen Schaumorgane schon bei Lebzeiten der betreffenden Individuen bestanden haben oder als ausschliesslich postmortales Phänomen aufzufassen sind. Eine experimentelle Entscheidung dieser Angelegenheit herbeizuführen ist wenig aussichtsvoll, da die zu den Versuchen dienenden Thiere gegen eine intravasculäre Einverleibung des Bacillus ganz unempfänglich sind, und wenn man sie 24 bis 48 Stunden nach vorgenommener intravenöser Infection tödtet, bei der Section überhaupt keinerlei Veränderungen und speciell nichts von Gasentwickelung in den drüsigen-Bauchorganen erkennen lassen. Für den Menschen ist Welch der Ansicht[3], „that in certain cases the emphyseme of this organ (sc. der Leber) . . . had begun during the life", hält aber in der Mehrzahl der Fälle die Gasentwickelung für eine postmortale Erscheinung. Auch Stolz[4] erblickt in der Gasbildung ein postmortales Phänomen und erklärt das Vorkommen einer vitalen Entstehung von Schaumlebern nach dem bisherigen Stand unserer Kenntnisse für unwahrscheinlich. Ich selbst bekenne, dass ich auch bei fortgesetzt auf diesen Punkt gerichteter Aufmerksamkeit keinen Befund erhoben habe, der mich zu der Ueberzeugung gebracht hätte, dass im concreten Falle „Schaumorgane" schon intra vitam bestanden hätten. Es wäre ja denkbar, dass bereits in agone, also zu einer Zeit, wo die Versorgung der Organe mit sauerstoffhaltigem Blut eine ungenügende ist, die Gasbildung beginnt, beweisendes anatomisches Material hierfür liegt aber bis zur Stunde nicht vor; das wäre auch nur zu erbringen, wenn zufällig bei einer Section, welche sich direct an den Tod des betreffenden Individuums anschliesst, Schaumorgane gefunden würden.

Auch die mikroskopische Untersuchung von Schaumorganen ist leider nicht geeignet, hinsichtlich dieses Punktes Klarheit zu schaffen, denn selbst in denjenigen Fällen, wo man neben der Gasbildung im Gewebe an den zelligen Elementen der in Betracht kommenden Organe pathologische Veränderungen nachweisen würde, wäre es durchaus einseitig und verkehrt,

---

[1] Virchow's *Archiv*. Bd. CLXV. S. 90ff.

[2] Vgl. auch Bernhard, Ein Fall von Pneumathämie und Schaumorganen. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 5.

[3] A. a. O. p. 189.

[4] A. a. O.

diese letzteren mit der schon intra vitam erfolgten Gasbildung in Verbindung zu bringen. Es ist vielmehr durchaus wichtig, bei der Beurtheilung der histologischen Befunde menschlicher Schaumorgane darauf Rücksicht zu nehmen, welches Grundleiden den Tod des betreffenden Individuums herbeigeführt hat und zu erwägen, ob nicht die den Tod veranlassende Krankheit auch für etwaige an den drüsigen Unterleibsorganen gefundene Parenchymveränderungen verantwortlich gemacht werden muss. Weiterhin haben wir als feststehend kennen gelernt, dass die zur Bildung von Schaumorganen führenden Bacillen sicher einige Zeit vor dem Tode der Personen in den Organismus eingedrungen sind, und es liegt daher nahe anzunehmen, dass unter dem Einfluss der Mikroben, auch ohne dass es zur vitalen Gasbildung in den grossen Unterleibsdrüsen kommt, eine Schädigung ihrer Parenchyme herbeigeführt werden kann.

Was lehrt uns nun das Mikroskop in Betreff der an Schaumorganen zu constatirenden Veränderungen? Meine eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiete sind ziemlich ausgedehnt und reichen bis ins Jahr 1893 zurück. Ich werde mich hier auf eine kurze Darstellung der Befunde beschränken, wie ich sie selbst an Leber und Nieren, als denjenigen Organen, deren Texturveränderungen am bequemsten zu studiren sind, erhoben habe, bemerke indess, dass ich auch Untersuchungen an Harnblase, Magen und Duodenum, sowie an Milz angestellt habe. Was die Schaumleber betrifft, so habe ich die Bacillen meist intravasculär angetroffen und zwar sowohl in Capillaren als Pfortader- und Arterienästchen, niemals in Gallengängen. Häufig liegen sie frei im Gewebe. Die Leberzellen selbst waren entweder vollkommen intact oder man hatte es mit mehr oder weniger hochgradigen Fettlebern zu thun oder es bestand, wie bei dem Fall von Emphysem des ganzen Körpers, eine mit Atrophie der Leberzellenbalken und herdweiser Zellnekrose einhergehende, auf den schweren Aortenfehler zurückzuführende Stauungsleber. In den durch extreme Gasentwickelung zu schwammähnlichen Körpern umgewandelten Schaumlebern ist die normale Zeichnung vollkommen aufgehoben, insofern es nirgends gelingt, etwas von Acinusstructur wahrzunehmen. In solchen Fällen sieht man durch schmälere und breitere, von zusammengepressten Leberzellkomplexen gebildeten, Septen getrennte, lufthaltige Hohlräume, welche frei im Gewebe liegen und an keins der in der Leber praeformirten Canalsysteme (Blutgefässe, Gallengänge) gebunden sind. Aber auch in diesen Fällen, wo es sich gewissermaassen um eine gewaltsame Sprengung des nur von der straffen Leberkapsel zusammengehaltenen Leberparenchyms, um eine vollständige Dissociation der Parenchymbestandtheile handelt, ist an den zelligen Elementen nichts zu beobachten, was etwa mit den bei einer vital aufgetretenen Gasphlegmone entstehenden Erweichungs- und Zerfalls-



erscheinungen am Binde- und Muskelgewebe in Parallele zu setzen wäre. Die Zellen können auch dann noch in ihren Conturen erhalten sein und sogar einen deutlich gefärbten Kern erkennen lassen. Andere Male weisen die, jene im Lebergewebe gelegenen Lufträume unmittelbar umgebenden, Leberzellen, denen gegen das Lumen der Hohlräume zu nicht selten ein bald schmälerer bald breiterer Kranz von „Gasbacillen“ aufsitzt, verwaschene Grenzen und mangelndes oder gar fehlendes Kernfärbungsvermögen auf.

Keinesfalls ist man berechtigt, wie Lindenthal und Hitschmann dies thun[1], von „typischen Bildern“ bei der mikroskopischen Untersuchung von Schaumlebern zu sprechen. Es wird vielmehr, denke ich, aus dem, was ich eben hinsichtlich der mikroskopischen Befunde, wie ich sie bei der Prüfung einer grösseren Zahl so beschaffener Organe erheben konnte, angeführt habe, hervorgehen, dass die dabei einem entgegentretenden mikroskopischen Bilder ausserordentlich wechselnd sind, sowohl hinsichtlich des Grades der Gasentwickelung als in Bezug auf die Localisation der bald im Gefässsystem angesiedelten, bald frei im Gewebe gelagerten Bacillen, als endlich in Bezug auf die Beschaffenheit der Leberzellen. Ich betone ausdrücklich, dass die Gasentwickelung in diesem Organe auch durchaus nicht etwa in einem directen Verhältniss zur Menge der in der Leber vorhandenen „Gasbacillen“ steht. Es kommen vielmehr auch in dieser Beziehung ausserordentliche Verschiedenheiten vor und man kann sehr reichlich Bacillen und geringe Gasentwickelung, ebenso wie das umgekehrte Verhalten beobachten. Ich kann zur Erläuterung des oben Gesagten auf den oben von mir ausführlich erörterten Fall von allgemeinem Emphysem hinweisen, wo in der Cutis und Subcutis sehr ausgesprochene Gasbildung vorhanden war, während es in der Leber, trotz ausserordentlich zahlreicher Bacillenschwärme, welche das Blutgefässsystem des Organs occupirt hatten, nur zu geringer Gasentwickelung gekommen war. Hier haben also dieselben Bacillen in zwei verschiedenen Geweben desselben Körpers sich in Bezug auf ihr Gasproductionsvermögen ganz ungleichmässig verhalten, dagegen in der Beziehung den gleichen Effect geäussert, dass sie an keinem der beiden Orte zu einer mit unseren modernen Hülfsmitteln nachweisbaren Schädigung der Gewebe geführt haben.

Ganz analog liegen die Verhältnisse in der Niere, welche namentlich in der Rinde von sehr zahlreichen lufthaltigen Hohlräumen durchsetzt sein kann. Freilich habe ich in diesem Organ niemals so gewaltige Gasentwickelung angetroffen, wie in der Leber. Die Hohlräume halten sich in der Niere zum Theil an das Gefässsystem und stellen Erweiterungen

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* A. a. O. S. 24.

der Lumina von Capillaren oder Venenstämmchen dar, andere Male handelt es sich um im bindegewebigen Stroma entstandene Cavitäten, deren Wandungen dann oft, ganz ähnlich wie ich das für die Leber angegeben habe, einen zierlichen, von dicht gelagerten Bacillen gebildeten Saum erkennen lassen. Das Nierenparenchym, ganz speciell das der Rinde, habe ich in dem Gros der von mir untersuchten Fälle intact befunden und, falls es sich nicht um durch ältere Erkrankungen veränderte Organe handelte, auch frei von entzündlichen Processen im interstitiellen Gewebe. Bezüglich der manche Hohlräme zunächst begrenzten Zelllagen, mochte sich das Gas in Rinden- oder Markabschnitten entwickelt haben, gilt alles, was ich für die Leber gesagt habe, auch für die Niere. Von einem in allen sogenannten „Schaumnieren" wiederkehrenden, gesetzmässigen Befunde ist absolut nicht die Rede.

Also auch bei der Bildung der Schaumorgane, deren Entstehung nach dem übereinstimmenden Urtheil aller sich über diesen Punkt äussernden Autoren fast immer als postmortaler Effect aufzufassen ist, nichts als Gasbildung und keinerlei als Gewebszerfall, Erweichung oder Einschmelzung des Parenchyms aufzufassende Veränderungen.

Ich will hier am Schluss der auf dieses Capitel gerichteten Auseinandersetzungen ausdrücklich betonen, dass sich meine Untersuchungen nur auf solche vom Menschen herrührende Schaumorgane beziehen, die durch den mit dem Bacill. aërogen. Welch identischen Erreger der Gasphlegmone bedingt waren und dass ich auch bei dem mikroskopischen Studium künstlich durch diesen Bacillus erzeugter Schaumlebern zu im Wesentlichen gleichen Resultaten gelangt bin. Ich halte es daher für überflüssig, über diese gesondert zu berichten und möchte nur noch die folgenden kurzen Bemerkungen anschliessen.

Im Allgemeinen sind die mit dem Gasbacillus (bei Thieren, in spec. Kaninchen) künstlich erzeugt Schaumlebern sehr viel hochgradiger als die beim Menschen spontan auftretenden und es kommt nicht selten zu einer Berstung der Leberoberfläche an verschiedenen Stellen des Organs mit secundärem Austritt von Gas in die Bauchhöhle. So werden ganze Zellverbände von Ort und Stelle losgelöst, aus ihrem Zusammenhang mit der Nachbarschaft gerissen und es kann nicht überraschen, wenn derartige Zellen weniger scharfe Contouren und ein mangelhaftes Kernfärbungsvermögen darbieten. Erweichungs und Zerfallserscheinungen des Leberparenchyms bin ich aber auch an solchen Lebern niemals begegnet und alle an denselben nachweisbaren Veränderungen lassen sich meines Erachtens als Effect der stürmischen Gasentwickelung, also durch mechanische Momente bedingt, ungezwungen deuten. Ich habe auch an solchen Lebern niemals etwas von einer Durchtränkung des Gewebes mit seröser Flüssigkeit beobachtet und auch nicht gesehen, dass diese, wie Lindenthal und Hitschmann angeben,



von der Schnittfläche abtropft. Meiner Erfahrung nach sind diese Lebern vielmehr eher trocken und, sofern nicht alles Blut durch die in enormer Menge angesammelten Luftblasen aus dem Organ verdrängt ist, entleert sich von der Schnittfläche etwas mit Gasblasen untermischtes Blut.

Für die experimentelle Erzeugung von Schaumorganen kommen ausser dem uns hier beschäftigenden Mikroorganismus noch andere, gleichfalls anaërobe Bakterien in Betracht, die sich indess durch ihre sonstigen morphologischen Eigenschaften und ihr Verhalten dem lebenden Versuchsthiere gegenüber ohne Weiteres von dem „Gasbacillus *κατ ἐξοχήν*" unterscheiden lassen. Ich denke dabei an einen im vorigen Jahr von mir in einem nach complicirter Fractur von Radius und Ulna brandig gewordenen Vorderarm gefundenen sporenbildenden, anaëroben und unbeweglichen Bacillus, über den ich mir spätere Mittheilungen vorbehalte, und vor Allem an den „Bacillus des malignen Oedems".

Die durch diesen Mikroben beim Menschen hervorgerufene Erkrankung weicht hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs von der als Gasphlegmone (Gasgangrän, Gangrène foudroyante) bezeichneten Affection durchaus ab, und selbst wenn, was einstweilen noch nicht geschehen ist, eine weitgehende Analogie beider durch weitere Beobachtungen festgestellt worden wäre, müssten dieselben, entgegen der auch jetzt noch von Lindenthal und Hitschmann vertretenen Ansicht, aus Gründen, welche ich bereits einmal dargelegt habe und auf welche ich deshalb hier verweise[1] noch so streng von einander geschieden werden, wie die echte von der einheimischen Cholera. In dieser Auffassung kann mich auch eine Mittheilung von Hämig und Silberschmidt[2] nicht beirren, die bei der Beschreibung zweier von ihnen als Gasgangrän aufgefassten Fälle zwar den Bacillus des malignen Oedems für die Entstehung dieser Erkrankung verantwortlich machen, ohne indess, wie Welch mit Recht hervorhebt, den Beweis dafür erbracht zu haben, dass sie thatsächlich diesen Bacillus unter Händen hatten. Wir thun also nach wie vor gut daran, die Gangrène foudroyante, auch dem Namen nach, von der sehr zweckmässig als „malignes Oedem" bezeichneten Erkrankung, welche durch den von R. Koch entdeckten, von dem unseren total verschiedenen, Bacillus veranlasst wird, zu trennen, um damit zum Ausdruck zu bringen, dass wir es mit zwei ihrer Aetiologie nach völlig differenten Krankheiten zu thun haben, wir thun es, weil, wie Welch ganz in Uebereinstimmung mit mir bemerkt, es eine „unsettled question" ist, ob der Bacillus des malignen Oedems eine anatomisch und klinisch mit der Gasphlegmone identische oder ähnliche Erkrankung beim Menschen erzeugen kann.

---

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* A. a. O. Sep.-Abdr. S. 20 ff.

[2] *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 1900. Nr. 12.



In Erörterungen über die dem Bact. coli von einzelnen Autoren für die Entstehung der sogenannten Gasphlegmone zugeschriebene Rolle einzutreten, halte ich für überflüssig, nachdem ich im Jahre 1899[1] meinen Standpunkt in dieser Frage dargelegt habe und schliesse mit den Worten von Welch[2] über die Aetiologie der Gasphlegmone, die da lauten: „Nevertheless the investigations of the last seven years, beginning with those of E. Fraenkel and soon followed by observations of myself and collaborators have demonstrated, that by far the most common and important specific cause of gaseous phlegmon . . . is bac. aërogenes capsulatus.“

Haben nun die auf dem Wege der anatomischen Untersuchung, des Culturverfahrens und durch das Thierexperiment gewonnenen Ergebnisse praktisch verwerthbare Fingerzeige für eine Behandlung dieser schweren, beim Menschen meist tödtlich verlaufenden Infectionskrankheit an die Hand gegeben? Meines Wissens nicht. Man hat sich vielmehr bislang in allen Fällen auf allgemein chirurgische, auch früher bei der Therapie dieser Zustände in Anwendung gezogene Maassnahmen, die Anlegung ausgedehnter Incisionen durch den erkrankten Körpertheil oder sogar, wenn es sich um Extremitäten handelte, deren völlige Entfernung durch Amputation u. s. w. beschränkt, ohne dass es selbst nach solchen Eingriffen immer geglückt wäre, die betreffenden Patienten am Leben zu erhalten. Ich selbst war schon bei meinen ersten, dem Erscheinen meiner Monographie über Gasphlegmone (1893) vorangegangenen, Untersuchungen darauf bedacht gewesen, auf bakteriologischem Wege zu Heilbestrebungen wenigstens gegen die experimentelle für das Meerschweinchen, als das *κατ ἐξοχήν* in Betracht kommende Versuchsthier, so verhängnissvolle Gasphlegmone zu gelangen. Aber alle meine auf die Erreichung dieses Zieles gerichteten, in der verschiedensten Weise modificirten Versuche waren gescheitert. Ich hatte schon damals festgestellt[3], dass die subcutane Einverleibung abgetödteter Culturen des Gasphlegmone-Erregers sich dem sonst so empfindlichen Meerschweinchen gegenüber als völlig wirkungslos erweist und nicht im Stande ist, die Thiere gegen eine Infection mit virulenten, lebenden Culturen zu schützen. Ebenso machte das einmalige Ueberstehen einer künstlich erzeugten Gasphlegmone Meerschweinchen gegen weitere Infectionen keineswegs unempfänglich. Im Laufe der letzten Jahre habe ich weitere Versuche in der angedeuteten Richtung angestellt und zunächst an grösseren und widerstandsfähigen Thieren mit dem Erreger der Gasphlegmone experimentirt. Als

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* A. a. O. S. 18/19.
[2] A. a. O. S. 191.
[3] *Monographie.* S. 47.



solche kamen, da mir ganz grosse Thiere, wie Kälber, Ziegen oder Pferde nicht zur Verfügung standen, vor Allem Hunde in Betracht und ich möchte nachstehend noch über die mit dem „Gasbacillus" an diesen Thieren vorgenommenen Experimente berichten.

Der Hund reagirt auf die subcutane Einverleibung des Gasbacillus ähnlich wie das Meerschweinchen mit dem Auftreten eines, mit zunderartigem Zerfall des Unterhautgewebes einhergehenden, von Gasentwickelung und Ausscheidung einer hämorrhagischen bezw. hämorrhagisch-eitrigen Flüssigkeit begleiteten Krankheitsprocesses. Die Haut wird dabei von der Unterlage abgehoben, kuglig vorgewölbt und es gelingt, meist nach 36 bis 48 Stunden post inject., durch Percussion einen gashaltigen, hochtympanitischen Schall gebenden Hohlraum nachzuweisen. Wird der Process sich selbst überlassen, dann schreitet derselbe, freilich sehr viel langsamer als beim Meerschweinchen, fort, aber niemals kommt es zu einer sich über grössere Strecken ausdehnenden Nekrose von Haut und Unterhautgewebe, vielmehr berstet die erweichte Haut über der Stelle der stärksten Auftreibung und der von Gasblasen durchsetzte Inhalt entleert sich, worauf unter üppiger Granulationsbildung meist rasche, mit Hinterlassung wenig sichtbarer Narben endende, Heilung erfolgt. Das Allgemeinbefinden der Thiere ist anscheinend nicht wesentlich gestört, niemals ist eins der Thiere an der künstlich erzeugten Erkrankung oder den Folgen eingegangen. Die austretende Flüssigkeit enthält mikroskopisch ausserordentlich viele, zum Theil stark verfettete Eiterzellen, Beweis genug, dass auch bei diesen Thieren entzündliche Veränderungen nicht fehlen. Ebenso wenig wie beim Meerschweinchen verleiht eine einmal überwundene, durch Infection von der Subcutis aus erzeugte Krankheit dem Hunde Schutz gegen erneute Infectionen, und man kann bei einem und demselben Thier in grösseren und kleineren Intervallen immer wieder das gleiche, oben geschilderte, durch eine wesentlich geringere Neigung zur Progredienz als beim Meerschweinchen ausgezeichnete Krankheitsbild hervorrufen.

Ich versuchte nun auf andere Weise einen gewissen Grad von Immunisirung bei Hunden herbeizuführen, indem ich ihnen intraperitoneal allmählich steigende Mengen von Culturaufschwemmungen des Gasbacillus beibrachte. Namentlich nach den ersten in die Bauchhöhlen gemachten Einspritzungen tritt bei den Thieren zuweilen ein meist von unerheblicher Temperatursteigerung gefolgter Schüttelfrost ein. Bei den späteren Injectionen bleibt dieses Sympton gewöhnlich aus, und namentlich nicht mehr ganz junge Hunde (von einem Jahr und darüber) reagiren nicht nachweisbar auf den Eingriff, speciell wird der Ernährungszustand, wie mich regelmässige Wägungen belehrt haben, in keiner Weise beeinträchtigt. Zwei an anderen Krankheiten zu Grunde gegangene junge



Hunde (von 5 und 6 Wochen) von denen der eine im Ganzen 4, der andere 6 intraperitoneale Injectionen erhalten hatte, wobei dem ersten im Ganzen 7 ccm, dem anderen während eines Zeitraumes von 29 Tagen 25 ccm Culturaufschwemmung eingespritzt worden waren, wiesen keinerlei Veränderungen auf, welche auch nur im Geringsten auf die Einverleibung des Gasbacillus zu beziehen gewesen wären. Dem zweiten dieser Thiere hatte ich 6 Tage nach Vornahme der letzten intraperitonealen Injection eine subcutane Infection mit dem Gasbacillus beigebracht, wobei sich ganz genau in der gleichen Weise wie bei einem nicht vorbehandelten Thier der oben beschriebene Krankheitsprocess entwickelte. Also auch hier war es nicht gelungen, durch vorbereitende intraperitoneale Einspritzungen von Culturen des Gasbacillus Immunität gegen Infectionen von der Subcutis aus herbeizuführen.

Bei einem älteren Thier glaube ich aber wenigstens einen gewissen Grad dieses Zustandes erreicht zu haben. Dem betreffenden Hund sind im Laufe von 10 Wochen 60 ccm Culturaufschwemmung intraperitoneal einverleibt worden. Als ich diesem Thier 5 Wochen nach der letzten intraperitonealen Einspritzung subcutan 5 ccm Aufschwemmung einer hochvirulenten Cultur des „Gasbacillus" beibrachte, entwickelte sich nur ein ganz umschriebenes, sich rasch zurückbildendes Infiltrat, während bei einem gleichalterigen Controlhunde desselben Wurfs das charakteristische Bild der Gasphlegmone, wie ich es für den Hund geschildert habe, auftrat. Eine mehrere Tage später bei dem intraperitoneal vorbehandelten Thier nochmals vorgenommene subcutane Einspritzung verlief mit ähnlichem Resultat; es blieb wieder jede Spur von Gasbildung im Gewebe aus, vielmehr entstand nur eine, am zweiten Tage in umschriebener Ausdehnung oberflächlich zerfallende Weichtheilschwellung, die sich rasch wieder verlor.

Ich versuchte nun, ob es möglich wäre mit dem Serum des so präparirten Hundes, bei dem sich nach intraperitonealer Injection von grösseren Dosen Culturaufschwemmung (10 ccm zur Zett) keinerlei Störung des Allgemeinbefindens mehr eingestellt hatten, und der nach subcutanen Einspritzungen von Culturen des „Gasbacillus" nicht mehr mit dem Auftreten des typischen Krankheitsbildes reagirte, die gegen den Bacillus hochempfindlichen Meerschweinchen zu schützen. Im Ganzen habe ich nur an 11 Meerschweinchen Versuche angestellt. Einem Theil der Thiere wurden die Culturmassen von vornherein in (1 ccm) Serum suspendirt subcutan injicirt. Von 6 in dieser Weise behandelten Thieren starben 2, bei den anderen entwickelte sich meist ein anf die Impfstelle beschränkt bleibendes oder dieselben nur wenig überschreitendes Oedem, an welches sich eine oberflächliche Nekrose einer umschriebenen Hautstelle anschloss. Das charakteristische Bild der



sonst nach subcutaner Infection mit dem Gasbacillus bei Meerschweinchen entstehenden Gasphlegmone trat nur einmal auf, ging aber in Heilung über.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Meerschweinchen (im Ganzen 5) zunächst mit in Bouillon aufgeschwemmten Culturen des „Gasbacillus“ subcutan am Bauch inficirt und erst nach 1 bis 2 Stunden (einmal 1 ccm, bei den anderen Thieren je 2 ccm) Hundeserum im Bereich der Injectionsstelle eingespritzt. Es kam bei allen diesen Thieren zur Bildung einer localisirt gebliebenen Gasphlegmone, aber der Process wurde nicht progredient und bei sämmtlichen Thieren trat Heilung ein, während die Controlthiere stets in schwerster Weise erkrankten und eingingen. Die erreichten Resultate sind also keineswegs ermuthigend, aber so viel scheinen sie mir doch zu beweisen, dass es möglich sein wird, auf dem hier von mir angedeuteten Wege das Ziel zu erreichen, das mir schon bei meinen ersten Untersuchungen über die Gasphlegmone vorschwebte, ich meine die erfolgreiche Bekämpfung dieses Leidens, dessen Erforschung in anatomischer und ätiologischer Beziehung im Laufe der letzten Jahre wesentlich gefördert worden ist.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I u. II.)

Tafel I.

Fig. 1. Deckglasausstrich von dem Gewebssaft einer menschlichen Gasgangrän des rechten Oberschenkels; Carbolfuchsinfärbung. Vergr. 500.

Fig. 2. Schnitt durch die Haut und Subcutis eines an Gasgangrän erkrankten Amputationsstumpfes (vgl. Text S. 83, 84ff.); Orceïn; polychrom. Methylenblau. Oben ein kleines Stück des von Oberhaut entblössten Papillarkörpers. Die dunklen Fasern entsprechen gut gefärbten elastischen Elementen, die kreisrunden Löcher den gashaltigen Hohlräumen. Vergr. 20.

Fig. 3. Von Oberhaut entblösste Papille; in dem kernlosen Cutis- und Subcutisgewebe massenhaft „Gasbacillen". Orceïn; polychrom. Methylenblau. Vergr. 500.

Fig. 4. Entzündlich infiltrirtes, stellenweise zerfallenes Muskelgewebe desselben Falles von Gasgangrän (vgl. Text S. 85). Polychr. Methylenblau. Bei Lupenbetrachtung stellenweise noch deutliche Querstreifung an der Musculatur zu erkennen, in dem kleinzelligen Infiltrat zahlreiche Bacillen. Vergr. 200.

Fig. 5. Aus einem anderen Muskelstück desselben Falles; zur Veranschaulichung des queren Zerfalls der Musculatur Orceïn; polychr. Methylenblau. Vergr. 1000.

Tafel II

Fig. 6. Postmortales Emphysem im Unterhautgewebe des Menschen (vgl. Text S. 89). Eosin-Hämatoxylin. Vergr. 7½.

Fig. 7. Dasselbe bei stärkerer Vergrösserung; im Fettgewebe rechts ein schief und ein linksdurchschnittenes Gefäss; namentlich bei Lupenbetrachtung tritt die Kernfärbung ausserordentlich deutlich hervor. Eosin-Hämatoxylin. Vergr. 40.

Fig. 8. Schnitt durch eine hochgradige menschliche Schaumleber, deren Parenchym theilweise stark verfettet ist; die dunklen Säume an der inneren Umrandung der lufthaltigen Räume, wie sie namentlich an dem am meisten rechts gelegenen Hohlraum zu Tage treten, entsprechen dichten Ansiedelungen des Gasbacillus (vgl. übrigens Text S. 94). Gram-Nicolle. Vergr. 50.

Fig. 9. Schnitt durch eine andere menschliche „Schaumleber"; vortreffliche Kernfärbung der auch sonst nicht veränderten Leberzellen (vgl. Text S. 94ff.). Gram-Nicolle. Vergr. 500.

Fig. 10. Schnitt aus einer menschlichen „Schaumniere"; rechts unten die Hälfte eines Glomerulus mit ausgezeichneter Kernfärbung. In der linken Hälfte des Präparates Capillaren strotzend mit „Gasbacillen" gefüllt. An den meisten der in der Mitte des Präparates sichtbaren Epithelien gewundener Harncanälchen deutliche Kernfärbung. Gram-Nicolle. Vergr. 250.

Sämmtliche Photogramme sind mittels Zeiss'scher Camera bei Zircon- bezw. Auer-Licht auf Perutz-Platten (ausgen. Photogr. 10 auf Schleussner-Bade-Platte) aufgenommen.

[Aus dem pathologischen Laboratorium der Universität Utrecht.]

Der Untergang von Milzbrandbacillen in der normalen Lunge.

Von

Dr. **J. J. Snel,**
Stabsarzt.

Die Frage, ob die normale Lunge eine Eintrittspforte für Infectionserreger bildet oder nicht, ist im letzten Decennium nicht behandelt worden, wiewohl der Streit darüber unentschieden geblieben war.

Doch ist dieses Problem von grossem Interesse. Die Wege, welche die organisirten Krankheitserreger nehmen können, um in den Körper hineinzudringen, sind nur wenige. Wenn die Haut ganz unverletzt ist, bleiben nur übrig die Verdauungs- und die Respirationswege. Ist die Infectionsgefahr durch die Lunge nun so gross, wie von vielen Autoren angenommen wird?

Vor Allem drängt sich die Frage in den Vordergrund, ob die gewöhnliche Atmosphäre, so wie wir sie einathmen, viele Organismen enthält und ob diese bis in die Lungen hineindringen können.

Kümmel (1) machte auf diesem Gebiete Versuche und stellte fest: es gäbe gar keine Mikroorganismen in der Luft; Hesse (2) dagegen erhielt als Resultat, dass 20 Liter Luft ungefähr 10 Organismen enthielten.

Die Ausathmungsluft von Infectionskranken wurde von Strauss und Dubrimilt (3) untersucht und fast ganz frei von Organismen gefunden. Letztere waren mehr zu finden in den Kleidern und auf der Haut der Kranken.

Cadeac und Mallet (4) verbanden mittels eines Schlauches von ca. 30 cm Länge die Köpfe von gesunden Schafen mit den Köpfen von mit

Milzbrand inficirten Thieren, bis die letzteren erlagen. Die gesunden Thiere blieben ganz gesund; Infection war also nicht erfolgt.

Auch führten sie die exspirirte Luft durch gläserne Röhren, welche kalt gehalten wurden. Thiere, denen das Condensionswasser aus diesen Röhren eingespritzt wurde, starben auch nicht.

Hildebrandt (5) untersuchte die Mucosae der Mund- und Rachenhöhle, so auch die der Trachea und Bronchien bei gesunden Thieren sofort nach dem Tode. Plattenculturen von dem Schleim der zwei erstgenannten Theile des Athmungstractus ergaben viele Colonieen; jedoch entwickelten sich gar keine aus dem Schleim der Trachea und Bronchien. Thiere, welche durch eine in die Trachea eingebrachte Canüle athmeten, erkrankten fast alle an Pneumonie, dagegen blieben diejenigen, welche auf natürliche Weise durch Mund und Nase athmeten, gesund.

Dies ist wohl der beste Beweis, dass in der Luft Mikroben vorhanden sind, doch werden sie meistentheils bei normaler Athmung im Mund und in der Rachenhöhle festgehalten und kommen nicht bis in die Lunge.

Von Besser (6) fand Strepto-, Staphylo- und Diplokokken in den Alveolen. Weil er aber die Untersuchung vornahm, nachdem seine Thiere bereits einige Stunden gestorben waren, so sind seine Resultate nicht einwandsfrei. Da bei normalen Thieren diese Kokken fast immer in Nase und Rachen vorhanden sind, so können sie nach dem Tode bis in die Lunge gelangen, weil z. B. die Wirkung des Flimmerepitheliums aufhört.

Später sind noch weitere Versuche in dieser Richtung gemacht worden, um die Ursache der verschiedenen Pneumonieen zu studiren.

So fand Dürck (7), dass in der Lunge immer viele Organismen leben.

Barthel (8) dagegen fand die normale Thierlunge ganz keimfrei.

Muller (9) sagt, die Bakterien sind keine bleibenden Bewohner der normalen Lunge, obwohl sie in die Alveolen gelangen können.

Von Calcar (10) bewies, dass viele Pneumonieen durch Speichelverschluckung entstehen können. Speichel aus einem recht sauberen Munde ohne cariöse Zähne, unter die Haut der Kaninchen gebracht oder in die Trachea eingespritzt, hatte keine üblen Folgen, aber Speichel aus einem nicht reinen Munde ergab Pneumonie. Dies zeigt, dass pathogene Mikroorganismen in Mund und Rachenhöhle vorhanden sein können.

Aus allen diesen Resultaten ist doch zu schliessen, dass Infectionsgefahr durch normale Einathmung nicht so gross ist; doch steht fest, dass bei stark bewegter Atmosphäre Mikroorganismen, wobei auch viele virulente sein können, in die Lunge kommen können, ebenso wie die Kohlensplitter, welche Traube in den Alveolen fand.

Ist es nun möglich, dass einige oder viele solche virulente Krankheitserreger durch die Lungenoberfläche in den Körper eindringen können und eine Krankheit verursachen?

Dieses ist der Punkt, den ich durch meine Versuche klar zu machen wünsche.

Die Experimente der letzten Jahre haben viele Schutzvorrichtungen des Körpers gegen Mikroorganismen kennen gelehrt. So ist ganz kürzlich von Dr. van Leent (11) im hiesigen Laboratorium gefunden, dass das Peritoneum sowie auch die Pleura starke baktericide Eigenschaften besitzen; dadurch wurde unsere Aufmerksamkeit auf die Lunge gelenkt, die vielleicht auch solche vernichtende Eigenschaften besitzen könnte.

Diese Frage ist, wie ich schon sagte, nicht neu, aber sie ist, wie ich glaube, seit 1892 nicht mehr behandelt worden; wenigstens habe ich in der Litteratur über dieses Problem keine Arbeiten gefunden. Damals behauptete Grammatschikoff (12), die Lunge habe baktericide Fähigkeiten, Buchner steht ihm gegenüber und sagt, dass die Resultate des Erstgenannten eine ganz andere Deutung haben; welche Deutung, sagt er leider nicht.

Die früheren Versuche über Infection von der Lunge aus, sowohl die durch Einathmung als durch Injection in die Trachea, wollen wir hier kurz referiren.

Zuerst behandeln wir die Folgen von Einführung verschiedener Bakterienarten in die Lunge, um später über die Versuche zu berichten, welche sich speciell mit Milzbrandbacillen beschäftigen.

Wir müssen aber hierbei die Versuche mit Tuberkelbacillen ausschliessen, weil diese sich in der Lunge festsetzen und vermehren können. Sie verursachen also eine locale Lungeninfection. Später kommt die Tuberkelbildung dazu und erst wenn der Gewebszerfall eingetreten ist, können die Bacillen in's Blut übergehen und eine allgemeine Infection verursachen. Sie treten nur in's Blut durch die lädirte Lungenoberfläche. Wir haben uns aber nur als Aufgabe gestellt, die Passage durch die intacte Lunge zu untersuchen.

Flügge (13), der in seinem Werke „Die Mikroorganismen“ dieses Thema behandelt, glaubt nicht an die Passage durch Lunge oder Darm. Er stützt seine Behauptung auf Versuche von Wyssocowicz (14), der Injectionen und Inhalationen machte mit Typhusbacillen, Staphylococcus, Saprophyten, Bacillus pyocyaneus u. s. w. Später wiederholte derselbe seine Versuche und erhielt das gleiche Resultat. Er erzielte keine allgemeine Infection oder einen Uebergang in's Blut. Bakterien, die nicht in den Lungen wachsen und sich vermehren können, vermögen also unter



keinen Umständen aus dem intacten Lungengewebe in's Blut überzugehen (S. 336).

Er huldigt mehr der Theorie von Nuttal (15) über die baktericide Kraft der Gewebssäfte als der Phagocytentheorie von Metschnikoff.

Lichtheim (16) brachte Schimmelsporen in die Lunge, wo eine localisirte Krankheit entstand, die bisweilen den Tod verursachte, aber im Blute oder in inneren Organen waren die Sporen nicht zu finden.

Morse (17) erhielt dagegen keine Schimmelentwickelung in der Lunge und die Thiere blieben gesund. Er stellte fest, dass die Sporen in dem Lungengewebe vernichtet werden.

Hildebrandt (5) fand dasselbe, allein er erhielt allgemeine Infection und Uebergang in die Blutgefässe durch den Bacillus der Kaninchensepticämie.

Banti (18) injicirte verschiedene Bacillenarten. Nicht virulente Formen, wie der Bacillus von Finkler und Prior, der Bacillus subtilis und der Micrococcus tetragenes wurden vom Gewebe aufgenommen und darin vernichtet. Pathogene Bakterien aber, wie der Fränkel'sche Pneumococcus, gaben allgemeine Infection. Er sagt, dass die Bacillen nicht nur durch die Lymphgefässe und Bronchialdrüsen in's Blut übergehen, sondern auch direct aus den Alveolen durch die Wände der Capillaren.

Orloff (19), Fleck (20) und Lähr (21) führten den Staphylococcus pyogenes aureus in die Lunge ein. Allgemeine Infection fanden sie nicht, auch keinen Uebergang in die Gefässe. Der Erste machte das Lungenepithelium krank durch Nitras argenti; auch dann gab es keine Infection. Die zwei letztgenannten Autoren erklärten die Sache so, dass der Coccus getödtet würde durch Epithelzellen und auch durch Leukocyten. Wenn man sehr viele Kokken eingeführt hatte, so verursachte das manchmal den Tod, aber nicht durch Infection, sondern durch Pneumonie.

Gamaleia (22) schliesst aus seinen Arbeiten, dass der Vibrio Metschnikovi, in die Lungenalveolen eingebracht (Injection durch ein in die Trachea eingebranntes Loch oder direct durch Haut und Pleura), wohl in die Blutgefässe übergeht und allgemeine Infection hervorruft.

Selbst Vögel, die nicht auf Darm- oder Hautinfection reagiren, erliegen an Gastroenteritis cholerica, wenn die Vibrionen in die Lungen eingeführt wurden. Die Vibrionen passiren also nicht nur die Lungen, sondern auch die Darmwand.

Tschistovitch (23) fand, dass der Bacillus des Schweinerothlaufs durch Phagocytose in der Lunge zu Grunde geht, aber der Bacillus der Hühnercholera nicht; dieser tödtet den Organismus durch allgemeine Infection, weil alsdann keine Phagocytose eintritt. Diplokokken und Streptokokken gaben keine Infection, bisweilen aber tödtliche Pneumonie.



A. Heider (24) injicirte den Vibrio Danubicus in die Lunge von Mäusen und Meerschweinchen. Diese Thiere erlagen nach 24 Stunden oder schneller. Er fand in und um die Alveolen Vibrionen in dem Exsudat.

Choleravibrionen gaben keine Infection. Bei grossen Injectionen erfolgte der Tod durch Intoxication.

L. Beco (25) fand auch keine Folgen, als der Staphylococcus pyogenes aureus in die Lunge eingebracht wurde; selbst nicht, nachdem diese krank gemacht waren durch Sublimat, Phenyl oder Acid. lacticum. Der Coccus wurde im Gewebe getödtet.

Aus allen diesen Resultaten geht hervor, dass die meisten Bakterienarten keine Gefahr bei normaler Einathmung geben.

Coccusarten, welche Eiterung hervorrufen, sowie Schimmelsporen werden in der intacten Lunge vernichtet, aber die Bacillen der Kaninchensepticämie und diejenigen der Hühnercholera (beide sehr virulenter Natur) können allgemeine Infection geben.

Da aber diese Versuche mit Hülfe der Injection in die Trachea gemacht worden sind, welche letztere dabei lädirt wurde, können wir diese Resultate nicht als beweisend ansehen.

Durch Gründe, welche ich später mittheilen werde, ist es fast sicher, dass die Infection nicht allein in der Lunge gemacht worden ist, sondern auch durch Verletzung der Haut oder der Trachealmucosa.

Ich komme nun zu den Experimenten mit dem Milzbrandbacillus. Mit grosser Vorliebe ist diese Bakterienart von vielen Untersuchern benutzt worden. Erstens, weil sie für die gewöhnlichen Versuchsthiere so virulent ist; zweitens, weil sie durch die Gram'sche Färbung leicht im Gewebe nachzuweisen ist.

Als einer der ersten Forscher ist hier zu nennen H. Buchner (26). Er hat seine Ansicht mit grossem Eifer und Scharfsinn gegenüber den Einwänden seiner Gegner vertheidigt.

Schon im Jahre 1880 machte er Inhalationsversuche mit Milzbrandsporen bei Mäusen. Er mischte diese Sporen mit verschiedenen, sehr feinen Staubsorten, z. B. Talcum Venetum, Kohlenstaub, Magnesia, Zimmerstaub, Semen lycopodii u. s. w. Wiewohl seine Versuche nicht alle positiv ausfielen, wurde er doch davon überzeugt, dass Milzbrandsporen für die Lunge infectiös sind.

Morse (17) erhielt ein ganz entgegengesetztes Resultat. Keines seiner Versuchsthiere starb. Er fand immer Vernichtung der Bacillen in der Lunge. Das positive Resultat von Buchner schreibt er den scharfen Staubpartikeln zu, welche dieser benutzte.

Andere nicht scharfe Partikel, mit den Sporen verbunden, würden



auch bei Buchner's Versuchen nicht zur Infection oder zum Tode geführt haben.

Muscatblüth (27) spritzte Milzbrandbacillen durch die Haut in die Trachea. Auch brachte er bisweilen erst eine Canüle in die Trachea und injicirte, nachdem die Wunde um die Canüle vernarbt war. Er kam zu dieser Methode, weil das Spritzen durch die Haut immer Hautinfection gab. Seine Versuchsthiere erlagen alle an Milzbrand. Er stellt fest, dass die Lungen die Bakterien nicht aufhalten, sondern diese die Lunge und Bronchialdrüsen passiren, um in die Blutgefässe überzugehen. Er nimmt die Phagocytose nach Metschnikoff nicht an. Die Stäbchen, welche von den Zellen aufgenommen sind, färben sich gut. Wahrscheinlich gehen diese Zellen zu Grunde, bevor die Bacillen getödtet sind.

Bisweilen werden die Bakterien vernichtet:

1. Durch die nachtheiligen Lebensumstände, welche sie finden in den Entzündungsproducten der Lunge und welche sie fernhalten von den Stellen, wo sie in das Lungengewebe eintreten sollen.

2. Die Bacillen werden in der Lunge vernichtet und kommen nicht in die Bronchialdrüsen.

Buchner's positives Resultat erklärt er aus Infection des Darmtractus durch verschluckte Sporen.

Um diese Erklärung zu widerlegen, machte Buchner (28) mit E. Enderlen (trockene Inhalation) und F. Merckel (feuchte Inhalation) vergleichende Versuche mit Inhalation und Fütterung, welche als Resultat gaben, dass bei Fütterung nur Infection erfolgte, nachdem sehr viele Sporen der Nahrung beigemischt waren. Um Thiere durch Inhalation zu tödten, brauchte er sehr wenig Sporen. Diese Resultate widerlegten, wie Buchner dachte, die Einwürfe Hildebrandt's.

Kurkanoff (29) fand auch, dass Infection durch Magen und Darm viel langsamer wirkt als durch die Lunge.

Später wiederholten Buchner (30) mit Schickhardt die Methode Hildebrandt's (durch eine eingebrannte Oeffnung in der Trachea), welche Versuche auch alle ein positives Resultat ergaben. Das Nichterliegen der Thiere Hildebrandt's erklärt er so, dass die Pneumonie, welche durch eine zu grosse Anzahl Bacillen verursacht wurde, die Thiere rettete.

Die Pneumonie sollte auch nach Lähr (21) die Bacillen verhindern in die Lunge einzudringen, und also günstig einwirken. Weil Muscatblüth eine kleinere Menge benutzte, hat dieser ein positives Resultat erhalten. Die Grenze der Injection würde 0·2 bis 0·3 ^{ccm} sein.

Dieses Argument hält aber nicht Stich, weil Muscatblüth auch viele Pneumonieen bei seinen Versuchen erhielt und trotzdem Infection und Tod erfolgte.



Enderlen (31) machte auch Experimente bei grösseren Thieren (Schafen) mit Milzbrandsporen, wodurch auch allgemeine Infection mit vielen Reizungsphänomenen erhalten wurde.

Banti (18) sah immer allgemeine Infection folgen. Er stellte die Möglichkeit auf, dass die Bacillen auch direct in's Blut gehen können, ohne die Lymphgefässe und Bronchialdrüsen passiren zu müssen.

Wyssocowicz (14) erhielt aber bei allen seinen Versuchen mit Milzbrandbacillen negative Resultate. Niemals trat Infection oder Tod auf.

Tschistovitch (23) injicirte Milzbrandbacillen in die Lunge, um die Phagocytose zu studiren. Er fand kräftige Phagocytose und erklärt auch den Tod durch Infection ausserhalb der Lunge, wahrscheinlich von der Haut aus.

Buchner (32) citirt diese Resultate wieder als einen unwiderleglichen Beweis für die Passage der Bacillen durch die Lunge und sagt (in seinem Referate über die Arbeit von Grammatschikoff), dass alle Infection ausserhalb der Lunge ausgeschlossen ist. Später werden wir zeigen, dass dieses nicht der Fall ist.

Grammatschikoff fand, dass Injection von Bacillen mit oder ohne Sporen keine allgemeine Infection giebt, wenn diese nur allein in die Lunge kommen. Hat Hautinfection stattgefunden, so zeigt sich dieses durch ein Oedem rings um die Wunde.

Daher rechnet er die Thiere mit solchem Oedem nicht mit, weil sie keinen Werth haben in Sachen der Lungeninfection. Sein Verfahren ist wie folgt:

Er bringt in die blossgelegte Trachea eine von unten abgerundete Sonde (um keine Läsion zu machen) und spült diese vor dem Zurückziehen mit einer sterilen Flüssigkeit aus, um alle Hautinfection zu vermeiden.

So kommt er zu dem Resultate, dass die normale Lunge, statt eine Eintrittspforte für pathogene Bakterien zu sein, diese sogar vernichten kann. Die degenerirten Bacillen sind am meisten zu finden ausserhalb der Zellen, sie verschwinden zum Schlusse ganz und gar.

Auch brachte er eine metallene Sonde per os in die Trachea, um auf diese Weise die Bacillen ohne jede Verletzung einzuführen, aber er erhielt auch hierbei Wundinfection.

Buchner sagt, dass die Grammatschikoff'schen Versuche eine ganz andere Deutung haben. Wie und warum sagt er aber nicht, vielleicht denkt er, es werden weniger virulente Bacillen gewesen sein.

In der späteren Litteratur fand ich keine Experimente mit Einführung von Milzbrandbacillen in die Lunge, woraus zu schliessen ist, dass wohl noch Andere mit Buchner der Ueberzeugung sind, dass die Gefahr gross ist, wenn Mikroorganismen in die gesunde Lunge eingeführt werden.



Zum Schlusse kommt noch die Arbeit von van Leent (11), der im Jahre 1900 mit Milzbrand in der Lunge experimentirte, aber immer Wundinfection auftreten sah.

Beschreibung meiner eigenen Versuche.

Zuerst habe ich einige allgemeine Bemerkungen zu machen, welche für alle nachfolgenden Experimente gültig sind.

1. Die Milzbrandbacillen, welche ich benutzte, habe ich aus dem hiesigen bakteriologischen Institute erhalten, wo sie direct aus einer Pustula maligna gezüchtet waren.

Folgenden Nährboden habe ich gebraucht, um die frischen Culturen zu erhalten:

Ein Liter Wasser mit 5 grm Liebig's Extract, 1 grm Pepton und 5 grm Kochsalz wird $^3/_4$ Stunden lang in Dampf gekocht, dann neutralisirt mit Natrium-Carbonat. Nach Abkühlung wird Alles wieder gekocht, Schaum und Fette entfernt, filtrirt und (nachdem es in Kolben und Reagensgläschen gebracht ist) noch einmal sterilisirt.

In diese Solution werden Sporen von alten Agarculturen gebracht, und sodann 20 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von 35 bis 37° C. gehalten.

Um die Virulenz zu erhalten, ward das Material öfters aus dem Blute von an Milzbrand verendeten Thieren frisch gezüchtet.

2. Die Experimente sind alle an Meerschweinchen gemacht, da diese Thiere so empfindlich für Milzbrand sind.

3. Die zur Untersuchung verwendeten Organe wurden in Alkohol von 70 bis 90 Procent während 24 bis 48 Stunden gehärtet. Nach Toluol- und Paraffinbehandlung wurden die Schnitte gemacht.

Wir haben die Gram-Nicolle'sche Färbung benutzt, da die violett gefärbten Bacillen leicht in dem mit Vesuvin braun gefärbten Gewebe zu erkennen sind. Um die verschiedenen Zellenarten in dem Gewebe untersuchen zu können, ist Doppelfärbung mit Hämatin- und Eosinlösungen angewendet. Das Omentum majus wurde mit Jenner'schen Mischung gefärbt.

4. Jede Obduction ist unter aseptischen Cautelen gemacht; ebenso das Anlegen von Platten- oder Bouillonculturen.

5. Um die Virulenz und Vitalität der kürzere oder längere Zeit in einer inficirten Lunge verbliebenen Bacillen zu controliren, brachte ich fein zerstückelte Theile der Lunge unter die Haut von Meerschweinchen.

An verschiedenen Stellen wurde die sterilisirte Bauchhaut incidirt, die Haut abpräparirt und zwischen dieser und den Muskeln ein grosser Theil der zur Untersuchung dienenden Lunge eingebracht, wonach die Wunde zugenäht wurde. Auch hierbei ist die Aseptik berücksichtigt.

6. Die Thiere haben wir im Anfang getödtet durch Carotisverblutung, später durch Oeffnung der Aorta abdominalis. Bei beiden Methoden sahen wir in Agone viele und starke Convulsionen auftreten, die bisweilen in der Lunge Blutungen verursachten, wie sich bei der Section herausstellte, als das Blut gleich nach dem Tode noch nicht geronnen war.

Um diese Convulsionen zu vermeiden, injicirten wir Morphium, was aber kein besseres Resultat ergab. Am besten war eine subcutane Injection von 3 grm Chloralhydrat in 5 grm Wasser.

Nach 3 Minuten machten wir alsdann die Section, ohne Convulsionen oder Schmerzäusserungen. Vielfach konnten wir die Lungen herausnehmen als das Herz noch arbeitete.

7. Bei jedem Experimente wurde ein Control-Meerschweinchen subcutan injicirt mit derselben Cultur, als in die Lunge eingeführt ist, um die Virulenz zu beobachten.

Der grosse Unterschied in den Resultaten, welche ich bei meinen ersten Versuchsreihen im Vergleich mit den letzten erhielt, veranlasste mich, meine Versuche in zwei Abtheilungen zu beschreiben. Die erste enthält die Methoden, wobei die Trachea lädirt wurde, die zweite umfasst die Methode, wobei die Bacillen ohne irgend welche Läsion eingeführt sind.

A. Versuche, wobei die Trachea lädirt ist.

a) Injection in die Trachea mit Pravaz-Spritze.

Wie viele meiner Vorgänger, so fing auch ich meine Versuche damit an, die Trachea frei zu präpariren, alles umliegende Bindegewebe von der Vorderseite zu entfernen, die Spritze zwischen zwei Knorpelringen einzustechen und dann zu injiciren.

Viele Versuche machte ich auf diese Weise, aber meistens sah ich subcutane oder submucose Infection auftreten. Ein grosses Oedem in der Umgebung der Wunde war meistens die Folge dieser Infection. Bisweilen wurde der Process erheblich verzögert, aber in allen Fällen folgte doch der Tod.

Da es zu weit führen würde, alle Sectionsprotokolle hier folgen zu lassen, so werde ich nur zwei davon geben, weil sie nicht ohne Bedeutung für unsere Schlussfolgerungen sind.



Versuch A.

Injection von $0 \cdot 125^{ccm}$ einer Milzbrandcultur von 24 Stunden mit $0 \cdot 125^{ccm}$ Carminlösung vermischt.

1. Subcutan in der rechten Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 45 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Exitus letalis nach 20 Tagen.

Es ist auffallend, dass Meerschweinchen b viel länger am Leben blieb als Meerschweinchen a.

Meerschweinchen b zeigte am 2. und 3. Tage nach der Injection wohl Krankheitssymptome, doch erholte es sich wieder, um am 18. Tage wieder zu erkranken und am 20. Tage zu erliegen.

Section (3 Stunden nach dem Tode). Unter der Haut in der Umgebung der Halswunde viele gallertartige Flüssigkeit. In der Bauchhöhle ca. 5^{ccm} etwas geröthete Flüssigkeit.

Milz gross, dunkelroth und weich. Niere normal. Leber grösser und mehr geröthet als normal. Darmserosa sehr gequollen, einzelne Darmschlingen an einander geheftet, die Blutgefässe injicirt. An drei Stellen sind rothe hämorrhagische Flecken zu sehen.

In der Brusthöhle ist auch etwas Flüssigkeit, aber weniger als in der Bauchhöhle.

Lungen. Der ganze rechte Oberlappen ist hart, dunkelroth, nicht crepitirend; Mittellappen zum Theile ebenso, zum Theile normal, rosafarbig, crepitirend; Unterlappen ist zähe, crepitirt nur wenig, das Niveau ist ungleich, die vertieften Stellen sind weiss, die erhöhten Stellen rosafarbig. Linker Oberlappen ist ganz so, wie der rechte Unterlappen, Theile der dunkelrothen Flecken sinken im Wasser; die rosafarbigen Theile, so auch die zähen Theile des rechten Unter- und linken Oberlappens schwimmen. Der linke Unterlappen ist ganz normal, ausgenommen einige rothe nadelknopfgrosse Fleckchen.

Die Mucosa der Trachea ist nicht roth und nicht gequollen, die Mucosa der Bronchien ist roth und verdickt.

Mikroskopisch wird Folgendes gefunden:

In den Exsudaten von Bauch- und Brusthöhle viele Bacillen, sowie auch in dem Hautödem und Blut. In der Niere sind viele Bacillen in den Glomeruli und zwischen den Tubuli contorti, auch in dem interstitiellen Gewebe und in allen anderen Bauchorganen. In den rothen Lungentheilen sind viele Bacillen zu finden in dem interstitiellen Gewebe, oder freiliegend, oder in Staubzellen (niedrige epithelioide Zellen) oder von Leukocyten umgeben. In den Alveolen sind die Bacillen zwischen den rothen Blutkörperchen und dem desquamirten Epithelium und zwar in Fibringerinnseln liegend. In den normalen Stellen der Lungen sind die Bacillen ebenfalls nachzuweisen in den Blutgefässen.

Die zähen Lungentheile sind durchsetzt von fibrillären Streifen, welche correspondiren mit den vertieften Stellen des Niveaus; ringsum sind viele Alveolen atelectatisch oder verkleinert.

Bemerkenswerth ist noch, dass die Bacillen in den grösseren Gefässen fast nur in den Thrombi angehäuft sind und nur sehr wenige zwischen



den freien rothen Blutkörperchen liegen. Der Darm zeigt viele Bacillen in den Gefässen und auch in dem interstitiellen Gewebe. Die drei oben genannten rothen Flecken enthalten nur wenig Bacillen, zwischen Anhäufungen von rothen Blutkörperchen.

In dem Omentum majus erblickt man viele Bacillen, umringt von 3 bis 5 Leukocyten. Diese Bacillen färben sich wenig und zeigen Formveränderungen, was in gleicher Weise auch in den Lungen zu sehen ist.

In den Bronchialdrüsen sind die Bacillen nur in den Gefässen zu sehen; in den Lymphbahnen der Drüsen sind Carminkörnchen zu sehen.

An der Pneumonie, wovon die Reste in den fibrillären Streifen an einigen Lungentheilen zu finden sind, war das Meerschweinchen am 2. und 3. Tage krank. Später ist dann neue Infection eingetreten; ob diese nun Darminfection oder neue Infection von der Tracheawunde aus gewesen ist, oder ob eine neue Pneumonie den Tod verursacht hat, ist nicht genau festzustellen.

Uns scheint die Darminfection am meisten plausibel zu sein (der drei hämorrhagischen Flecken wegen in den Darmschlingen).

Wie es auch sein mag, so ist dieses Thier doch 18 Tage später als das Controlthier erlegen, woraus die antibacilläre Wirkung der Lunge zu schliessen ist. Wir hatten dieses Thier mit verschiedenen Meerschweinchen zusammen gelassen, unter welchen sich auch einzelne mit Hautinfection befanden. Da die Fäces von inficirten Thieren viele Milzbrandbacillen enthalten können, so kann möglicher Weise die Nahrung unseres Versuchsthieres damit verunreinigt gewesen sein. Später sonderten wir unsere Versuchsthiere von den anderen ab und sahen alsdann, dass der Tod niemals so lange nach der Infection eintrat.

Versuch B.

Injection von 0·125 ccm Milzbrandcultur von 24 Stunden gemischt mit 0·875 ccm physiologischer Kochsalzlösung. 1. Subcutan in die linke Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 52 Stunden. 2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Exitus letalis nach 44 Stunden. 3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Exitus lethalis nach 13 Tagen.

Section des Meerschweinchens b (2 Stunden nach dem Tode). Kein Oedem unter der Haut. Die Organe der Bauchhöhle sind ganz normal. In der linken Brusthöhle etwas sanguinolente Flüssigkeit.

Lungen. Die ganze linke Lunge ist hart, dunkelroth, fest infiltrirt und crepitirt nicht. Kein Schaum beim Druck auf die Schnittfläche. Theile davon sinken im Wasser unter. Rechter Oberlappen und der obere Theil des rechten Unterlappens sind ganz ebenso wie die linke Lunge beschaffen, nur der Mittellappen und der untere Theil des Unterlappens sind rosafarbig und crepitiren.

Mucosa der Trachea ist nicht roth, die der Bronchien hellroth und infiltrirt. Bronchialdrüsen sind normal.

Mikroskopisch sind im Blute und in der Flüssigkeit der Brusthöhle keine Bacillen zu finden, auch nicht in den Organen der Bauch- und Brusthöhle.



In den Alveolen der kranken Lunge sind Fibringerinnsel zu sehen, worin viel desquamirte Epithelzellen, sowie rothe und weisse Blutkörperchen. In den Alveolen der normalen Lunge ist nichts Abnormes zu finden.

Conclusion. Das Thier ist nicht an Milzbrand erlegen.

Section des Meerschweinchens c (8 Stunden nach dem Tode). Der Befund ist dem von Meerschweinchen b sehr ähnlich, nur erstrecken sich die dunkelrothen Theile der Lunge über $^3/_4$ der Oberfläche. An den weniger roth gefärbten Theilen der Lunge ist ein ungleiches Niveau zu sehen. Die niedrigen Theile sind weiss und correspondiren mit fibrillären Streifen. Nirgendwo sind Bacillen zu finden.

Diese Versuche habe ich etwas ausführlich behandelt, um den pneumonischen Erscheinungen nachzugehen.

Schlussfolgerung: Meerschweinchen c machte erst auch eine Pneumonie durch, gleich nach der Injection, später hat sich diese dann wiederholt und das Thier getödtet.

Zu bemerken ist noch, dass das Meerschweinchen b einige Stunden früher erlegen ist, als das Controlthier. Beide sind nicht an Milzbrand gestorben.

Ob die Pneumonie nun, wie Buchner sagt, die Bacillen tödtet, oder ob dieses nur eine Folge der Injection ist, wollen wir später besprechen.

Auf diese Weise machte ich viele Versuche, welche ich nicht alle hier beschreiben will. Die meisten meiner Thiere verlor ich an Hautinfection, auch einige an Pneumonie, wie die meisten meiner Vorgänger.

b) Injection in die Trachea durch eine eingebrannte Oeffnung.

Der Methode von Hildebrandt und Anderen folgend, präparirte ich die Trachea frei, nähte die Hautränder an die umgebenden Muskeln und liess die Wunde vernarben.

Auf dem Boden der Wunde war die Trachea zu sehen.

Nach 10 Tagen brannte ich mit einer Nadel ein glattes Loch in die Trachea und spritzte die Culturen durch dasselbe ein.

Aber auch diese Methode liess mich im Stiche, es gab immer Wundinfection, woran die Thiere erlagen.

c) Injection mit geronnenen Gelatineculturen.

Bei diesen Versuchen ging ich von dem Gedanken aus, dass Wundinfection am meisten durch das Zurückbleiben von Culturresten beim Ausziehen der Canüle aus der Wunde verursacht wird.

Um dem vorzubeugen, machte ich Milzbrandculturen in Gelatinebouillon. Im Brütofen bei 35 bis 37° war diese flüssig und die Bacillen



vermehrten sich üppig darin. Nach 24 Stunden schüttelte ich die Bouillon, zur Vertheilung der Bacillen, dann wurde das Röhrchen in Wasser von 10 bis 15° gebracht, um durch die Kälte die Gelatine gerinnen zu lassen.

Die Trachea der Thiere öffnete ich zwischen zwei Knorpelringen, welche ich durch scharfe Häkchen aus einander hielt, wodurch eine Oeffnung entstand, gross genug, um kleine Theile der Gelatinemasse einzuführen, ohne die Wundränder zu berühren.

Das Resultat aber war dasselbe, wie bei den früheren Versuchen. Wundinfection trat immer auf.

Hieraus folgt, dass bei Wundinfection auch die Regurgitation (der in der Körperwärme flüssig gewordenen Gelatine) eine gewisse Rolle spielt.

d) Injection vom Munde aus durch gläserne Röhrchen.

Getäuscht in der Hoffnung, die Wundinfection bei der Injection in die Trachea von aussen nach innen vermeiden zu können, suchte ich nach einer Möglichkeit, die Bacillen ohne irgend welche Läsion einzuführen.

Es zeigte sich nun, dass die Laryngoskopie beim Meerschweinchen mit einem starken einfallenden Lichtbündel gut gelingt, wenn ein Arm des Cholewa'schen Nasenspiegels auf das Hintertheil der Zunge gelegt wird und der andere Arm den Gaumen zur Seite drückt.

Später fand ich, dass Wyssocowicz schon die Laryngoskopie bei Einführung von Bacillen in die Kaninchenlunge benutzt hat, bei welchen Thieren aber die Trachea viel geräumiger ist. Beim Meerschweinchen waren auch die Stimmbänder gut zu sehen, aber so klein, dass kein elastischer Nelatoncatheter zwischen denselben hindurchgeführt werden kann (harte Katheter durften nicht angewendet werden, aus Furcht, Verletzungen zu verursachen). Ich construirte mir nun eine dünne gläserne Röhre, an einem Ende in der Flamme bis zu $1^1/_2$ bis 2^{mm} Durchmesser ausgezogen. Das andere Ende der Röhre verband ich mit der culturenthaltenden Spritze, das dünne ausgezogene Ende führte ich zwischen den Stimmbändern hindurch in die Trachea und inficirte auf diese Weise die Lunge.

Aber auch diese Thiere starben im Laufe des 2. Tages nach der Infection. Bei der Obduction zeigte sich ein starkes Oedem in den Halsgeweben. Auch hier war also Wundinfection eingetreten, was durch das Auffinden von Glassplittern in der Trachea bestätigt wurde, ja, bei einem dieser Thiere war die Trachea von einem scharfen Stiche ganz durchbohrt.

Wiewohl nun auch diese Methode fehlschlug, so hatte sie doch deutlich erwiesen, dass Injection mit einem festen Röhrchen durch die Stimmritze hindurch möglich war.



Diese Schwierigkeit habe ich besiegt, indem ich durch den Instrumentenmacher eine metallene Canüle fabriciren liess, mit einem Ansatzstück wie die gewöhnliche Pravaz-Spritze. Sie ist 8 cm lang, da, wenn sie in die Trachea eingebracht ist, das Ansatzstück noch aus dem Munde hervorsehen muss, um einspritzen zu können. Das Lumen war 1 mm, und besonders war darauf gehalten, das Ende sehr stumpf und rund zu machen, um jede Verwundung zu vermeiden.

B. Versuche ohne Läsion der Trachea.

Da diese Versuchsreihe so ganz verschiedene Resultate giebt wie die vorigen, will ich die nun benutzte Methode noch einmal im Ganzen besprechen, wie folgt:

Das Meerschweinchen wird auf ein Brettchen gebunden, worauf der Kopf nur zum Theile ruht, zum Theile frei liegt. Der Nasenspiegel wird nun auf die Weise eingebracht, dass ein Arm auf der Zungenwurzel ruht, der andere Arm den Gaumen zur Seite drückt. Bei der Oeffnung des Spiegels kann man durch das hineinfallende Lichtbündel die Stimmritze ganz gut sehen und nun wird die oben beschriebene Canüle zwischen den Stimmbändern hindurch eingeführt. Die Spritze mit Cultur wird nun auf dem Ansatzstück durch einen Assistenten befestigt, der auch einspritzt, wobei das Thier vertical gehalten wird, um die Flüssigkeit nach den Lungen abfliessen zu lassen. Auf der Spritze ist das injicirte Quantum abzulesen. Bei Durchführung der Canüle durch die Stimmritze hört man ein eigenthümliches zischendes Geräusch während der In- und Exspiration, was beweist, dass die Canüle sicher in der Trachea angelangt ist.

Ein sicheres Kennzeichen dafür, dass die Flüssigkeit wirklich dahin gekommen ist, wohin man sie wünscht, ist die Auscultation. Sobald die Cultur in die Lunge gekommen ist, entsteht feuchtes Rasseln.

Versuch I.

Injection von 0·5 ccm Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in rechter Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier.

Exitus letalis nach 44 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 20 Tagen.

Meerschweinchen b ist am 2. und 3. Tage krank, erholt sich aber und bleibt am Leben. Nach 20 Tagen wird das Thier durch Carotisverblutung getödtet.

Section. In der Bauchhöhle sind die Organe ganz normal, aber das Niveau der Lungenoberfläche ist uneben, weisse Fleckchen sind niedriger gelegen als die umliegenden rosafarbigen Theile.



Mikroskopische Untersuchung. Bacillen oder Reste davon sind nicht in den Organen, auch nicht im Blute zu finden. Die hellen, niedrigen Flecken sind Bindegewebestreifen zwischen normalen Alveolen. Plattenculturen negativ. Das Meerschweinchen, welches zerstückelte Lungentheile von Meerschweinchen b unter die Haut erhalten hatte, bleibt am Leben.

Schlussfolgerung. Nach 20 Tagen sind also alle Bacillen vernichtet. Die nach der Injection entstandene Pneumonie, als deren Folgen die Bindegewebestreifen anzusehen sind, ist ganz geheilt.

Versuch II.

Injection von 0·250 ^{ccm} einer Milzbrandcultur von 20 Stunden.

1. Subcutan in der rechten Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 60 Stunden.
2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 19 Tagen.
3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 12 Tagen.
4. In die Trachea eines Meerschweinchens d; nach 20 Tagen unter die Haut inficirt, wodurch nach 75 Stunden der Exitus letalis erfolgt. Meerschweinchen b und c sind durch Carotisverblutung getödtet.

Section. Meerschweinchen b giebt makroskopisch und mikroskopisch dasselbe Resultat wie Meerschweinchen b von Versuch I. Meerschweinchen c hat auch dasselbe Aussehen, aber die Bindegewebestreifen sind noch nicht so retrahirt, so dass das Niveau nicht so uneben ist.

Meerschweinchen d wird nach 20 Tagen, während es ganz gesund ist, unter die Haut inficirt mit 0·250 ^{ccm} derselben Cultur wie Versuch III. Das Controlthier von Versuch III stirbt nach 48 Stunden, aber bei Meerschweinchen d folgt der Exitus letalis nach 75 Stunden.

Plattenculturen sind negativ. Die Meerschweinchen, welche Theile aus den Lungen von Meerschweinchen b und c unter die Haut erhalten hatten, bleiben gesund.

Schlussfolgerung. Aus den Sectionen erhellt, dass nach 19 und 12 Tagen keine Bacillen oder Reste davon mehr vorhanden waren. Meerschweinchen d zeigt, dass eine überstandene Infection in der Lunge keine Immunität giebt. Einige Verzögerung ist aber wohl in dem Process erkennbar, da dieses Thier 27 Stunden später stirbt als das Controlthier aus Versuch III, obwohl dieses dieselbe Quantität Cultur erhalten hat wie Meerschweinchen d.

Versuch III.

Injection 0·250 ^{ccm} einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in der Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 48 Stunden.
2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 7 Tagen.
3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Kein Exitus letalis.

Meerschweinchen b hat heftige Convulsionen in der Agone, als das Thier nach 7 Tagen durch Carotisverblutung getödtet wird.

Section. Die Organe der Bauchhöhle zeigen nichts Abnormes. In dem Oberlappen der rechten Lunge ist eine Stelle, welche derb und tiefer roth ist als die Umgebung und im Wasser untersinkt. Es sind ausgeprägte Pneumonie-



symptome vorhanden. In der linken Lunge ist eine hellrothe Stelle zu finden, die beim Durchschnitt frisches, nicht geronnenes Blut enthält. Pneumonie ist daselbst nicht zu finden, woraus auf eine Blutung in Agone zu schliessen ist. Plattenculturen sind negativ. Ein Meerschweinchen, welches Theile der Lunge vom Meerschweinchen b unter die Haut erhält, bleibt gesund.

Schlussfolgerung. Nach 7 Tagen sind keine Bacillen oder Reste davon zu sehen. Meerschweinchen c bleibt munter und wird nach 6 Wochen zu anderen Versuchen benutzt.

Versuch IV.

Injection von 0·250 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden, gemischt mit fein vertheilter O. J.-Tinte.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 40 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 4 Tagen. Meerschweinchen b getödtet durch Abdominalverblutung.

Section. Die Organe der Bauchhöhle normal. An dem rechten Oberlappen der Lunge eine kleine dunkelrothe Stelle von 4 mm Durchmesser, sonst nichts Abnormes. In den Bronchialdrüsen sind viele Körnchen O. J.-Tinte zu finden. Bacillen oder Reste davon sind in mikroskopischen Präparaten nicht aufzufinden. Plattenculturen negativ. Theilchen der Lunge unter die Haut eines anderen Meerschweinchens gebracht, geben keine Infection.

Schlussfolgerung, Nach 4 Tagen sind alle Bacillen verschwunden. In dieser Zeit sind alle Körnchen O. J.-Tinte in den Bronchialdrüsen angekommen. (Dieses bestätigt die Meinung Arnold's [33]).

Versuch V.

Injection von 0·200 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden, gemischt mit fein vertheilter O. J.-Tinte.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 50 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 3 Tagen.

3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 2 Tagen. Meerschweinchen b und c werden nach Morphiuminjection von 100 mg durch Abdominalverblutung getödtet.

Section von Meerschweinchen b. Organe in der Bauchhöhle normal. In dem Oberlappen der linken Lunge sind kleine, rothe, rundliche Stellen, worin noch einige Körnchen O. J.-Tinte zu sehen sind, ebenso in den Bronchialdrüsen. Diese Körnchen fallen durch ihre intensiv schwarze Farbe auf.

Mikroskopische Untersuchung. In den Schnitten sind keine Bacillen oder violette Stäubchen zu sehen, doch sind wohl dunkele Partikel zu sehen in freien Epithelzellen (Staubzellen) zwischen dem interalveolären Gewebe. In den rothen Stellen sind die Alveolen angefüllt mit Fibrin, desquamirtem Epithelium und rothen und weissen Blutkörperchen. In der



Umgebung der Gefässe und Bronchiolen findet sich starke Leukocyteninfiltration. Plattenculturen negativ; Transplantation von inficirten Lungentheilen unter die Haut hat auch keine Folge.

Section von Meerschweinchen c. Makroskopisch in Lunge und Organen der Bauchhöhle nichts zu sehen; nur etwas O. J.-Tinte an der Oberfläche. Bronchialdrüsen habe ich nicht untersuchen können.

Mikroskopische Untersuchung, obschon makroskopisch nichts zu sehen ist an der Lunge, zeigt diese doch Inflammationssymptome, nämlich: Infiltration um Gefässe und Bronchiolen, auch sind viele Leukocyten im Gewebe. Einzelne Staubzellen enthalten schwarze O. J.-Tinte, daneben auch andere nicht so dunkel gefärbte Körnchen. Die Zellen sind an einer Seite bisweilen noch mit der Alveolenwand verbunden. Das Epithelium ist etwas gequollen, sonst ist alles normal. Plattenculturen geben keine Colonieen, und Lungentheile transplantirt gaben keine Infection.

Schlussfolgerung. Nach 2 und 3 Tagen sind alle Körnchen O. J.-Tinte noch nicht in den Bronchialdrüsen angekommen. Bacillen oder violette Partikel sind nicht zu finden. Ob die dunkelen Partikel Bacillenreste sind, oder veränderte O. J.-Tinte, ist nicht festzustellen, deshalb wurde bei dem folgenden Versuch keine O. J.-Tinte benützt.

Versuch VI.

Injection von 0·200 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 50 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 2 Tagen.

3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 20 Stunden.

Meerschweinchen b und c werden getödtet durch Chloralinjection.

Section von Meerschweinchen b. Organe der Bauchhöhle normal. In der Lunge ist rechts oben ein kleiner rother Herd, im Uebrigen sind die Lungen normal.

Mikroskopische Untersuchung. Die bei Versuch V erwähnten Staubzellen, wovon noch einzelne wandständig sind, enthalten dunkele Körnchen. Andere Staubzellen sind schon im interstitiellen Gewebe zu sehen, worin auch Körnchen liegen. Infiltration durch Reizung ist auch hier deutlich, ebenso wie bei Meerschweinchen b von Versuch V.

Section von Meerschweinchen c. Alle Organe sind makroskopisch normal.

Mikroskopische Untersuchung. Die Zellen enthalten Körnchen, welche deutlich violett sind. Sie sind meistens noch wandständig, auch sind wenige Staubzellen im interalveolären Gewebe zu finden, die auch violette Körnchen enthalten.

Plattenculturen negativ. Transplantirte Lungentheile ergeben keine Infection.

Schlussfolgerung. Nach 2 Tagen und nach 20 Stunden sind noch deutlich Reste von Bacillen zu finden, aber ihre Virulenz ist verloren gegangen.



Versuch VII.

Injection von 0·200 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in die linke Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 40 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 12 Stunden.

3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 8 Stunden.

4. In die Trachea eines Meerschweinchens d. Getödtet nach 4 Stunden.

Die Meerschweinchen b, c und d werden durch Chloralinjection getödtet.

Section von Meerschweinchen b. Organe der Bauchhöhle lassen nichts Abnormes sehen. In den Lungen sind einzelne kleine, rothe Stellen, die nicht hart sind.

Mikroskopische Untersuchung. In den rothen Stellen der Lunge ist starke Infiltration mit Leukocyten, besonders in der Umgebung der Gefässe. Auch einzelne Leukocyten in den Alveolen. Die Staubzellen sind fast alle noch wandständig zwischen normalem Epithelium. Einzelne sind frei in den Alveolen, oder in ihrer Nähe in das interstitielle Gewebe eingetreten. Alle tragen violette Körnchen.

Section von Meerschweinchen c. Alle Organe, auch die Lungen, sehen makroskopisch normal aus. Mikroskopisch aber sind Reizungserscheinungen, sowie Leukocyteninfiltration zu sehen, wo Bacillenreste anwesend sind. Die in Reihen gelagerten Körnchen erinnern ihrer Form nach an Bacillen.

Section von Meerschweinchen d ist in Allem gleich derjenigen von Meerschweinchen c.

Plattenculturen der Lungen sind negativ, und auch die Meerschweinchen, welche Lungentheile der secirten Lungen unter die Haut erhalten, sterben nicht.

Schlussfolgerung. Bacillenreste sind nach 12, 8 und 4 Stunden leicht zu finden. Die Lagerung der Körnchen in Reihenfolge ist bei 4 Stunden nach der Infection sehr auffallend.

Versuch VIII.

Injection von 0·200 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 38 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 4 Stunden.

3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 1 Stunde.

4. In die Trachea eines Meerschweinchens d. Kein Exitus letalis.

5. In die Trachea eines Meerschweinchens e. Kein Exitus letalis.

Meerschweinchen b und c sind getödtet durch Injection von 3 grm Chloralhydrat.

Section von Meerschweinchen b. Makroskopisch nichts Abnormes zu finden.

Mikroskopische Untersuchung. Obwohl makroskopisch keine Krankheitserscheinungen zu sehen sind, ist in den Schnitten doch Gewebsirritation zu sehen, sowie Gefässerweiterung und Infiltration mit Leukocyten in der Umgebung der Gefässe und im interstitiellen Gewebe. Die violetten



Körnchen sind deutlich zu sehen in den „Staubzellen“. Intacte und gut gefärbte Bacillen sind nicht zu finden. Die Staubzellen sind theils wandständig, theils frei in den Alveolen oder schon in's interstitielle Gewebe eingedrungen.

Section von Meerschweinchen c. Makroskopisch nichts Bemerkenswerthes.

Mikroskopische Untersuchung. In den Staubzellen sind deutlich Bacillen zu sehen, welche aber ungleich gefärbt sind und körnigen Inhalt zeigen. Doch giebt es noch einige normale Bacillen, ganz gut gefärbt, in den Alveolen und im Gewebe. Die normalen Bacillen liegen ganz frei und sind nicht in die Zellen aufgenommen. Die Leukocyten sind eben aus den Gefässen ausgetreten, aber noch nicht weit in's Gewebe eingedrungen.

Plattenculturen negativ. Der Versuch, die Virulenz durch Transplantation unter die Haut normaler Meerschweinchen festzustellen, hat kein Resultat, da diese Thiere, durch irgend ein Raubthier angefallen, am anderen Morgen todt gefunden wurden.

Meerschweinchen d und e blieben gesund.

Schlussfolgerung. Nach 4 Stunden sind nur Reste von Bacillen zu finden. Nach 1 Stunde giebt es noch intacte Bacillen in Alveolen und Gewebe. Da ich die Wirkung der unter die Haut gebrachten Bacillen von grossem Belange hielt, machte ich noch Versuch IX.

Versuch IX.

Injection von 0·200 ccm einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 30 Stunden.
2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 4 Stunden.
3. In die Trachea eines Meerschweinchens c. Getödtet nach 1 Stunde.

Meerschweinchen b und c getödtet durch Chloralinjection.

Section. Wir können in diesem Falle hinweisen auf die Sectionen der Meerschweinchen b und c von Versuch VIII.

Plattenculturen geben keine Colonieen. Das Meerschweinchen, welches Theile der Lunge von Meerschweinchen b erhält, bleibt gesund. Das mit Theilen der Lungen von Meerschweinchen c inficirte, stirbt an Milzbrand nach 55 Stunden.

Schlussfolgerung. Nach 1 Stunde giebt es noch virulente Bacillen. Der Tod, verursacht durch Bacillen, welche eine Stunde in der Lunge verblieben sind, tritt 25 Stunden später ein, als bei dem nach 30 Stunden erlegenen Controlthier.

Um festzustellen, wie die Sporen im Lungengewebe sich erhalten und ob sie allgemeine Infection von diesem aus ergeben, machte ich Versuch X.

Versuch X.

Injection von 0·250 ccm einer Sporenemulsion.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 48 Stunden.



2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet nach 6 Stunden.

3. und 4. In die Trachea eines Meerschweinchens c und d. Kein Exitus letalis.

Die Sporenemulsion, die bei diesem Versuche benutzt ist, bereitete ich aus destillirtem Wasser, in welchem Sporen von einer 10 Tage alten Agarcultur suspendirt waren.

Meerschweinchen b getödtet durch Chloralinjection.

Von diesem Meerschweinchen giebt die Section makroskopisch nichts zu bemerken.

Mikroskopisch finde ich in den Schnitten nirgendwo Sporen oder Bacillen. An den Gefässen sind wieder Reizungserscheinungen zu sehen, aber nicht so ausgeprägt, wie bei den vorigen Versuchen.

Plattenculturen negativ; auch die Transplantation der Lungentheile unter die Haut eines gesunden Meerschweinchens giebt keine Infection.

Schlussfolgerung. In den Schnitten fand ich keine Sporen oder Bacillen, sie sind daher vernichtet, welches auch durch das Gesundbleiben der Meerschweinchen c und d während 6 Wochen, ohne Krankheitssymptome gezeigt zu haben, und durch den negativen Erfolg der Transplantation bewiesen wird.

Versuch XI.

Injection von einer Milzbrandcultur von 24 Stunden.

1. Subcutan in die rechte Leistengegend eines Meerschweinchens a als Controlthier. Exitus letalis nach 24 Stunden.

2. In die Trachea eines Meerschweinchens b. Getödtet gleich nach der Infection durch Einspritzung von 3 ^{grm} Chloralhydrat.

Nachdem bei Meerschweinchen b die Trachea blosspräparirt und mit einer Pincette abgeklemmt ist (um dem Eindringen von Blut in die Lungen vorzubeugen), werden die Lungen ausgeschnitten und während 4 Stunden im Brütofen von 37^{0} gelassen.

Der eine Theil der Lungen wird zum Anlegen von Plattenculturen benutzt, welche reichliches Bakterienwachsthum zeigen; der andere Theil wird zur mikroskopischen Untersuchung benutzt. In den Schnitten sind sehr viele Bakterien vorhanden, ganz gut gefärbt, ebenso in den Alveolen, in den Lymphgefässen und im interalveolären Gewebe.

In den Staubzellen fand ich keine Bacillen oder Körnchen. In den Blutgefässen sind auch keine Bacillen.

Schlussfolgerung. Die Bacillen sind nicht getödtet, sie haben sich aber rasch und stark vermehrt und sind an vielen Stellen zu Fäden ausgewachsen. Die Gewebesäfte haben, statt einen nachtheiligen Einfluss auszuüben, sich in einen günstigen Nährboden umgestaltet.

Resumé der Versuche ohne Läsion der Trachea. Im Ganzen wurden 20 Meerschweinchen von den Lungen aus inficirt, wovon kein einziges an Milzbrand erlegen ist, obwohl 8 davon eine ganze Woche oder länger nach der Infection gelebt haben. Die anderen sind zu verschiedenen Zeiten getödtet. Die Virulenz der Bacillen war nach 1 Stunde

noch vorhanden. Dieser Zeitpunkt scheint auch die Grenze zu sein, da nach 4 Stunden alle Bacillen schon Formänderungen zeigen. Die Plattenculturen gaben niemals Bakterienwachsthum. Wahrscheinlich sind die Bacillen nach einstündigem Verweilen in der Lunge so abgeschwächt, dass ein künstlicher Nährboden keine Entwickelung mehr zulässt, aber das natürliche subcutane Thiergewebe wohl den Wachsthumsanforderungen noch entspricht. In den Leukocyten sah ich niemals Bacillen oder Reste davon.

Gutgefärbte Bacillen fand ich nach einer Stunde immer noch frei, nicht in Zellen aufgenommen. Sie waren zu finden in den Alveolen und im interalveolärem Gewebe. Nach Verlauf von 20 Stunden nach der Infection waren noch violette Körnchen zu sehen, von denen die ersten nach 4 Stunden schon vorhanden sind. Alle waren in Staubzellen aufgenommen, welche noch wandständig waren, oder frei in den Alveolen oder in deren Nähe im interstitiellen Gewebe zu finden sind.

Nach 3 Tagen waren alle Körnchen enthaltenden Zellen verschwunden. Immer fanden wir entweder ausgesprochene Pneumoniesymptome oder beginnende Infiltration, die als Einleitung der Pneumonie zu betrachten ist.

Aus den Versuchen mit Sporeninfection in der Lunge ergiebt sich deutlich, dass die Sporen auch in der Lunge getödtet werden, da die beiden Thiere, welche wir nicht tödteten, nach 6 Wochen immer noch gesund und munter waren, und nach dieser Zeit sind doch alle Folgen der Infection auszuschliessen.

Dass aber die baktericiden Eigenschaften der Lunge nur während des Lebens bestehen, und nach Beendigung der Circulation ganz aufhören, ist aus Versuch XI ersichtlich. Da werden die Bacillen nicht getödtet, sondern sie entwickeln sich in günstiger Temperatur zu langen Fäden, welche in den Alveolen zu sehen sind. Die Staubzellen hätten keine degenerirten Bacillen aufgenommen, weil sie so bald abgetödtet waren. Die Involution der Bacillen hatte überhaupt nicht angefangen, weil die Alexine oder andere schützende Producte der Gewebesäfte nach dem Tode nicht mehr vorhanden waren.

Vergleichung dieser Versuche und Resultate mit denjenigen von früheren Untersuchern.

Insbesondere fällt bei der letzt beschriebenen Versuchsreihe die Thatsache auf, dass keines der Thiere an Milzbrand erlegen ist. Frühere Autoren erhielten nicht ein so glänzendes Resultat. Immer starben viele ihrer Versuchsthiere nach der Infection von den Luftwegen aus. Wenn



wir allen Methoden von Infection der Lunge nachgehen, so muss auch zugegeben werden, dass die Gefahr von Wundinfection sehr gross ist.

Zunächst erörtere ich die Injection in die Lunge, direct durch Haut und Pleura.

Auf diesem Wege begegnet die Canüle so vielem Bindegewebe und Muskelfasern, dass Infection beim Zurückziehen der Canüle nicht zu vermeiden ist. Auch ist diese Methode zu verwerfen, da Blutungen eintreten können und Blutanhäufungen einen guten Nährboden für Bakterien geben.

Der Chirurg fürchtet mit Recht bei Kieferresectionen und Tracheotomieen das Abfliessen von Blut in die Lunge.

Diese Methode kann also nicht benutzt werden. Nun folgen die verschiedenen Methoden von Injection **in die Trachea.**

Geht man mit der Spritze direct durch die Haut in die Trachea, so entsteht eine grosse Gefahr der Hautinfection, auch ist es unsicher, ob die Cultur in die Trachea eingespritzt wird. Wird die Trachea bloss präparirt, so bleibt doch immer noch die Infectionsgefahr beim Zurückziehen der Canüle.

Grammatschikoff wollte diese Infectionsform vermeiden, indem er vor dem Zurückziehen die Canüle mit einer sterilen Flüssigkeit auswusch; aber die Gefahr durch Regurgitation (die so deutlich auftritt bei meinen Versuchen mit geronnener Gelatinecultur), ist damit nicht beseitigt.

Mir scheint auch, dass in den Fällen, wo man erst einige Tage nach der Operation mit der Infection wartete, die Zeit doch immer noch zu kurz war, um gut retrahirtes und hartes Narbengewebe zu erwarten.

Wenn man in die Trachea eine Canüle einführt und einige Tage darin verweilen lässt, kann man wohl mit Sicherheit sagen, dass die zarte Mucosa Epitheliumverlust durch das Reiben der harten Canüle erlitten hat und dieses giebt eine neue Gelegenheit zur Infection. Handelt man nun sehr vorsichtig, z. B. durch Waschen der Wunde mit Sublimat oder eines anderen Desinfectionsmittels, und schliesst man die Wunde mit einem von solchen Mitteln durchtränkten Wattebausch, so giebt das grosse Sicherheit, dass die Wunde ausserhalb der Trachea keine Bacillen aufnehmen kann.

Die Verwundung der Mucosa muss aber ebenso genau beachtet werden, wie ich nachstehend beschreiben werde.

Zuletzt behandle ich noch die so viel versprechende Methode, welche u. A. von **Buchner** mit **Schichardt**, **Gamaleia** und Anderen benutzt ist, nämlich das Brennen einer Oeffnung in die Trachea und das Reinigen der Wunde nach der Injection. Diese Methode scheint theoretisch ganz gut, doch macht sie praktisch Schwierigkeiten.



Der Brandschorf, so sagt man, ist ein Schutz gegen das Eindringen der Bacillen in die Wunde. Ist dieses aber richtig?

Erstens kann der Schorf durch die Bewegungen des Thieres abfallen, z. B. das Drehen des Kopfes und das Schlucken, und zweitens lernen wir das Gegentheil aus den Versuchen unseres Landsmannes Ten Brink (34) kennen, der einen Brandschorf auf Wunden in der Bauchhöhle machte, diese mit Staphylococcus pyogenes inficirte und nach zwei Tagen den Coccus unter dem Schorfe fand. Dies beweist, dass dieser nicht undurchdringbar für Mikroorganismen ist. Die Hauptgefahr kommt aber auf Rechnung der Wunde in der Mucosa der Trachea.

Machen wir bei einem frisch getödteten Meerschweinchen eine Incision durch die Trachealmucosa, so sieht man, dass der dünne Streifen der Schnittlinie bald darauf nicht mehr an allen Stellen dieselbe Breite hat. Auf den Knorpelringen wird die Breite nicht viel grösser, weil die Mucosa ziemlich fest mit den Ringen verbunden ist.

Zwischen den Knorpelringen aber wird die Breite verdoppelt, die Schleimhaut ist lockerer mit dem unterliegenden Gewebe verbunden und retrahirt sich leicht. Bei dieser Retraction wird das Bindegewebe entblösst, und dahin können die Bacillen durch Regurgitation oder direct bei der Infection gebracht werden, sich üppig vermehren und ihre tödtliche Wirkung ausüben. Keiner der früheren Untersucher hat auf diese gewichtige Thatsache die Aufmerksamkeit gerichtet, und doch wird nur auf diese Weise erklärt, dass allgemeine Infection erfolgen kann, wenn alle Fürsorge getroffen ist zur Tödtung der Bacillen ausserhalb der Trachealwunde.

Auch kann hierdurch erklärt werden, dass einzelne Autoren bisweilen keine Infection erhalten haben, wenn sie eine Oeffnung in die Trachea durch einen Knorpelring einbrannten.

Die Wunde in der Mucosa ist die grösste Gefahr für Wundinfection.

Nun betrachten wir noch die Versuche von Wyssocowicz, der durch eine Canüle, durch den Mund eingebracht, die Bacillen injicirte. Er musste dazu die Thiere chloroformiren.

Die Mortalität war gross, so auch bei Grammatschikoff, der nach derselben Methode arbeitete. Der Letztere sagt auch selbst, dass er viele Wundinfectionen erhielt; und nehmen wir auch an, dass Wyssocowicz keine Wunden machte, so dürfen wir seine Resultate nicht gelten lassen, weil er seine Thiere durch Chloroform narkotisirte, und dieses Mittel die Immunität schädigt.

Klein und Coxwell (35) fanden nämlich, dass Frösche, die normaliter immun sind für Milzbrand, in Chloroformnarkose diese Immunität ver-



lieren und alsdann der Anthraxinfection erliegen. Erst zwei Stunden nach der Narkose war die Immunität wieder hergestellt.

Warum ich meine Versuche nicht vermittelst Inhalation gemacht habe, ersieht man aus Folgendem. Schon Baumgarten sagt: Die forcirte Inhalation ist in keinem Falle mit dem normalen, natürlichen Einathmen zu vergleichen.

Meiner Meinung nach ist es möglich, dass die Immunität des Lungengewebes durch schwere und langdauernde Inhalation verändert werden kann. Dieses erweisen die Versuche von Buchner, welche er mit kurz dauernden Inhalationen und wenigen Bacillen machte. Er nimmt als sicher an, dass dabei Bacillen in das Lungengewebe gelangen, aber allgemeine Infection erhielt er nicht, selbst fast keine Pneumoniesymptome. Bei langdauernder Inhalation von vielen Bacillen dagegen erhält er sowohl Infection als auch Pneumonie.

Wenn wir berücksichtigen, dass nach Charin et Roger (36), sowie Sawtschenko (37) Ermüdung, nach Lode (38) und Fischl (39), Abkühlung die Immunität abnehmen lässt, und dass Kutschuk (40) findet, dass Hunger und Durst, sowie das Verbleiben der Thiere im Finstern dieselben für Infection empfänglich machen, so dürfen wir annehmen, dass bisweilen nur eine kleine Umgestaltung der Umstände sehr schädlich sein kann. Der letzte Untersucher fand auch, dass Krähen, die Normaliter für Milzbrand nicht empfindlich sind, dieses durch Ausziehen von Federn werden.

Auch Canalis und Mopurgo (41) bestätigen, dass Hunger die Immunität aufhebt, besonders wenn die Thiere schon vor der Infection hungerten. Aber ein starkes Argument gegen die Inhalation ist noch, dass dann nicht nur die Lunge, sondern auch Mund, Nase und Rachen den Process mitmachen. An verschiedenen Stellen können in diesem Falle Bacillen leicht in's Gewebe hineindringen.

Ribbert (42) bepinselte die Tonsillen mit einer von ihm entdeckten Bacillenart, welche Darmdiphtherie verursacht, und sah, dass sie die Bakterien aufnehmen. Crookshank (43) tödtet Schweine durch Fütterung mit milzbrandbacillenhaltiger Nahrung, und sah, dass diese Bacillen in die Tonsillen aufgenommen wurden.

Roth (44) bepinselte die Schleimhaut von Mund, Nase und Rachen mit dem Ribbert'schen Bacillus, es folgte Infection der Nasenschleimhaut.

Wir glauben, dass obengenannte Gründe genügend sind, um die Inhalation nicht als Versuchsart für unsere Frage zu benutzen, obwohl wir auf dem Gebiete der Tuberculose der Inhalation viel verdanken.

Ferner ist die Pneumonie zu besprechen, welche nach der Infection vorkommt. Laehr (21) sagt: Pneumonie sei heilsam bei Infection mit



Staphylococcus pyogenes aureus. Hildebrandt (5) stimmt demselben ganz und Buchner (45) theilweise für Milzbrandbacillen bei.

Beide sagen, dass die Lunge viel schwerer für den Milzbrandbacillus passirbar ist, wenn die Pneumonie weiter fortgeschritten ist. Buchner erklärte auf der 62. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte den Process auf folgende Weise: Der Milzbrandbacillus kommt in Contact mit den Gewebesäften der Lunge, diese wirken auf den Bacillus ein und bewirken Involution desselben, wodurch Producte entstehen, die reizend auf die Lunge wirken und Pneumonie hervorrufen, welche Pneumonie wieder der Involution der Bacillen förderlich ist. Auf diese Weise würde ein Circulus vitiosus entstehen, wodurch alle Bacillen getödtet werden können.

Pneumonie würde entstehen bei wenig empfänglichen Thieren oder bei Anwendung geschwächter Bacillen. Virulente Bacillen dagegen würden bei mehr oder weniger empfindlichen Thieren nur allgemeine Infection geben und keine Pneumonie. Bei dem einzigen Inhalationsversuche mit Milzbrandbacillen, den Buchner ausführlich mittheilt, blieb das Kaninchen am Leben, aber die Meerschweinchen starben unter schweren Pneumoniesymptomen. Dieses zeigt deutlich, dass die Pneumonie hier nicht rettend auftrat. Wyssocowicz (14) fand, dass Meerschweinchen leichter Pneumonie bekommen als Kaninchen, worüber ich kein Urtheil habe, da ich nur mit Meerschweinchen experimentirte. Bei allen Meerschweinchen waren Reizungserscheinungen zu sehen, wenn nicht makroskopisch, so doch mikroskopisch nicht nur bei Bacilleninjection, sondern auch bei Sporeneinführung. Wahrscheinlich ist das Kaninchen nicht so empfänglich für Pneumonie wie das Meerschweinchen, doch sind beide sehr empfänglich für Milzbrand. Meine Versuche VIII und IX lehren, dass fast alle Bacillen nach 1 Stunde ihre Virulenz verloren haben; nach 4 Stunden sind schon alle degenerirt. In dieser kurzen Zeit kann die Pneumonie sich noch nicht geltend machen.

Die Leukocyten erscheinen nicht früher als 4 Stunden nach der Injection auf dem Kampfplatz in und um die Alveolen und alsdann ist der Vernichtungsprocess schon fertig. Wie dem auch sei, die Bacillenvernichtung fängt sofort nach der Injection an, unabhängig ob mit oder ohne folgende Pneumonie und wird verursacht durch die Gewebesäfte der Lunge wie Nuttal (15) dieses schon früher angab. Dass Bacilleninjection oft Pneumonie, Sporeninjection dagegen keine Pneumonie erzeugt, kann Buchner nicht zugegeben werden auf Grund seiner eigenen Versuche.

Er machte Inhalationsversuche, wobei wenig Bacillen in die Lunge gelangten und er sah fast keine Pneumonie; bei Inhalation vieler Bacillen



während 45 Minuten sah er nebst Pneumonie auch allgemeine Infection. Diese Bacilleninhalation war länger ausgedehnt als jeder andere Versuch mit Sporeninhalation, doch sah er nach 10 Minuten langer Einathmung von Sporen schon heftige Reizungserscheinungen in der Lunge (Versuch XI), ja selbst starben 2 Thiere an Pneumonie nach Sporeninhalation während 25 bis 30 Minuten (Versuch III).

Auch Enderlein (31) sah bei Sporeninhalation oft Pneumoniesymptome bei Schafen.

Man kann deshalb nicht die Pneumonie den Bacillen allein zuschreiben, da sie auch bei Sporenaufnahme entsteht.

Dass die Gewebssäfte der Lunge die jungen, frisch entwickelten Bacillen (wie Buchner es will) nicht angreifen würden, wohl aber die älteren, kommt mir nicht wahrscheinlich vor. Wie schon oben erwähnt wurde, hat die erst später auftretende Pneumonie keinen Einfluss auf den Bacillenuntergang. Doch können wir wohl annehmen, dass die Pneumonie durch Producte der zerstörten Bacillen entsteht und auch durch die Reizung fester und flüssiger Gegenstände, welche den Sporen oder Bacillen beigemischt sind.

Eine dritte Frage, welche zu beantworten ist, ist der Process der Vernichtung und die Zellenarten, die dabei wirksam auftreten.

Nach 1 Stunde finden wir noch einzelne gut gefärbte und erhaltene Bacillen. Sie sind nicht in die Zellen aufgenommen. Die in die Staubzellen aufgenommenen Bacillen sind schon degenerirt und theilweise schon körnig geworden.

Nach 4 Stunden sind alle Bacillen körnig und in die Staubzellen aufgenommen. Die meisten dieser Zellen sind noch wandständig zwischen den Epithelzellen der Alveolen. Nach 12 und 20 Stunden sind die Körnchen in den Zellen deutlich violett, später bilden sie eine dunkle körnige Masse, um nach 2 oder 3 Tagen ganz und gar zu verschwinden.

Der Process scheint wie folgt zu verlaufen. Die Bacillen werden gleich nach der Injection beeinflusst durch die Gewebssäfte (vielleicht von den Alexinen u. s. w.) und die meisten fangen an in den Alveolen zu degeneriren, um dann in die Staubzellen aufgenommen zu werden, die nach 4 bis 20 Stunden von den Alveolenwänden frei werden und in die Lymphbahnen des Lungengewebes mitgeführt werden.

Einzelne Bacillen aber treten unverändert in das interstitielle Lungengewebe ein um dann erst durch die Gewebssäfte angegriffen und später durch nachkommende Staubzellen aufgenommen zu werden. Da diese Zellen in den Bronchialdrüsen nicht zu finden sind, müssen sie in den Lymphspalten vernichtet werden; vielleicht geht zuerst die Zelle zu Grunde und später die freigewordenen Körnchen, die ebenfalls organischen Ur-



sprungs sind. Die anorganischen Stoffe, wie die O. J.-Tinte u. a. gehen durch die Lymphbahnen in die Bronchialdrüsen, um da zu bleiben. Nach 4 Tagen fand ich alle O. J.-Tinte in den Drüsen und nichts in den Lungen, am dritten Tage aber waren noch einzelne Körnchen in dem kranken und gesunden Gewebe der Lunge zu sehen. Ob ihre Passage bei Vorhandensein von Pneumonie schwerer ist als ohne diese, habe ich nicht feststellen können.

Die Staubzellen sind niedrige, grosse, mononucleäre, drei- bis vieleckige Zellen, wovon man zwei oder drei auf jedem Alveolendurchschnitt findet. Diese sind die Metschnikoff'schen Macrophagen. Diese epithelioïden Zellen nehmen, wie schon Laehr es sah, viel grössere Quantitäten Staphylokokken auf als die Leukocyten. Ruppert (46) sah, dass diese Zellen den inhalirten Russ aufnehmen. Auch Tschistovitsch (23) fand, dass diese Zellen die entfärbten oder degenerirten Bacillen enthalten. Die meisten Autoren halten ihren epithelialen Ursprung fest. Tschistovitsch nimmt aber auf Grund seiner Versuche an, dass sie von Leukocyten abstammen. Er brachte Carmin und Russ in die Schwimmblase von Fischen oder in die Lungen von Fröschen oder von ganz jungen Meerschweinchen, ohne dass diese Stoffe durch die Epithelzellen aufgenommen wurden. Später sah er aber, dass die Leukocyten diese wohl aufnehmen.

Elenz (47), Ebert (48) und Feuerstack (49) u. A. beschrieben das Lungenepithelium als zusammengesetzt aus grossen, vieleckigen, niedrigen Zellen ohne Kern und kleineren, kernhaltigen Zellen, die zwischen den erstgenannten gelagert sind. Meiner Meinung nach sind die Staubzellen identisch mit dieser letzten Zellenart. Da Tschistovitsch fand, dass bei neugeborenen Meerschweinchen diese letzte Zellenart noch nicht vorhanden ist, so fand er auch keine Aufnahme von Russ oder Carmin.

Wenn wir nun von der Thatsache ausgehen, dass junge Thiere im Allgemeinen nicht immun sind (die erwachsenen Thiere können dann wohl immun sein) und dass sie wenig Widerstand gegen Pneumonie leisten können, so können wir ihre Empfindlichkeit durch das Fehlen der Staubzellen erklären.

Bei meinen Versuchen sah ich die Bacillen alle von den Staubzellen aufgenommen, kein einzelner war in den Leukocyten zu sehen.

Wir können also den Schluss ziehen, dass die Staubzellen die Bacillen aufnehmen, aber nur wenn diese durch die Gewebssäfte degenerirt sind. Obwohl wir bei unserer Versuchsreihe ohne Trachealverwundung niemals Leukocyten mit aufgenommenen Bacillen begegneten, so sahen wir sie doch bei Versuchen mit Wundinfection (Versuch A, S. 112). Wir fanden da, und sehr stark im Omentum majus, Phagocytose nach Metschnikoff.



Dieses Versuchsthier hat noch 2 Tage nach der Infection gelebt, und während jener längeren Zeit den Leukocyten Gelegenheit gegeben, sich um die Bakterien zu sammeln. Mir scheint es sicher, dass die Leukocytenwirkung einige Stunden nach der Infection anfangen kann, wo dann noch Bacillen anwesend sind. Waren die Bacillen nur in die Lunge allein gelangt, so waren sie schon nach 1 Stunde vernichtet und kam die Hülfe von Leukocyten zu spät.

Es ist anzunehmen, dass die Staubzellen zuerst, viel später aber auch die Leukocyten mitwirken, um die degenerirten Bacillen aus dem Gewebe fortzuschaffen. In der kürzlich erschienenen Arbeit von Morel und Dalous (50) lesen wir, dass nach 24 Stunden viele Tuberkelbacillen in den Staubzellen und in den mononucleären Zellen zu sehen sind. In den polynucleären Zellen sah er sie niemals. Er machte seine Untersuchungen nach 24 Stunden, so dass wir nicht wissen, wie die Sache sich 1 bis 4 Stunden nach der Infection verhielt.

Die Lebensgefahr wird abgewendet, wenn die baktericide Wirkung der Gewebssäfte stark genug ist, um alle Bacillen bald zu tödten. Sind die Bacillen nicht alle vernichtet und können sie sich noch vermehren, so kommt die Hülfe der Leukocyten zu spät, da dann schon allgemeine Infection erfolgt ist.

Die Phagocytose von Metschnikoff hat also nicht die grosse Bedeutung, welche der eminente Forscher derselben zuschreibt.

Aus dem zehnten Versuche folgt, dass Sporen (Buchner macht einen principiellen Unterschied mit den Infectionsfolgen durch Bakterien und durch Sporen) ohne Verwundung in die Lunge eingeführt, da vernichtet werden und das Leben nicht gefährden. Die beiden Versuchsthiere, nach der Infection sich selbst überlassen, waren nach 5 bis 6 Wochen ganz gesund, ohne Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben. Beim Durchsuchen der Lunge eines Versuchsthieres, welches 6 Stunden nach der Infection getödtet wurde, habe ich keine Sporen finden können. Auch ergab das Einführen von inficirten Lungentheilen unter die Haut eines anderen Meerschweinchens keinen Milzbrand.

Durch eine neue Versuchsreihe würde man erst ermitteln können, ob Bacillen aus den Sporen in den schädlich wirkenden Säften entstehen können, und wo und nach welcher Zeit dieses stattfindet.

Buchner fand 20 Stunden nach der Inhalation Bacillen in den Alveolen, die seiner Meinung nach aus den eingeführten Sporen entwickelt sein sollten, was erwiesen wurde durch das Auffinden eines Kohlenpartikel, welches der Träger der Sporen gewesen war.

Wie wir aber bereits oben gesagt haben, besteht die Möglichkeit, dass eine langdauernde Inhalation die Wirkung der Gewebssäfte abändern

kann, und so wissen wir nicht, ob die Sporen ohne Verwundung eingeführt sich ebenso verhalten würden. Das Gesundbleiben der Meerschweinchen c und d erweist genügend, dass die Sporen oder die daraus entstandenen Bacillen in der Lunge vernichtet werden und keine allgemeine Infection verursachen.

Um zu erfahren, ob eine überstandene Infection der Lunge den Körper immun macht, inficirte ich ein Meerschweinchen, das 20 Tage früher die Lungeninfection überstanden hatte. Immunität war nicht eingetreten, da das Thier starb. Doch erfolgte der Tod nicht so schnell wie bei einem normalen Meerschweinchen. Der Tod trat nach 75 Stunden ein, während das Controlthier an derselben Quantität (0·250 ccm) Bacillen nach 48 Stunden erlag. Hieraus ist deutlich zu ersehen, dass doch einige Veränderung durch die Gewebewirkung erfolgt ist, da der Process viel langsamer von statten ging. Da wir nur einen Versuch machten, können wir keine bestimmte Folgerung ziehen.

Die baktericide Wirkung der Lungensäfte ist auch daran ersichtlich, dass die Bacillen bei kurzem Verweilen in der Lunge einen Theil ihrer Virulenz eingebüsst haben.

Grammatschikoff weist auf Seite 470 seiner Arbeit schon auf diese Thatsache hin.

Dasselbe erhellt auch aus meinem Versuche IX. Die Bacillen, nach einem einstündigen Verbleiben in der Lunge unter die Haut eines normalen Meerschweinchens gebracht, tödten das Thier erst nach 55 Stunden und die Bacillen derselben Cultur in frischem Zustande tödteten das Controlthier nach 30 Stunden.

Zum Schlusse können wir feststellen:

In der normalen Meerschweinchenlunge werden die Milzbrandbacillen getödtet, und doch sterben diese Thiere immer, wenn Bacillen in das subcutane Gewebe gelangen.

Sehr wahrscheinlich ist es, dass relativ weniger virulente Bacillenarten ebenfalls in den Lungen vernichtet werden, und dadurch wird die Möglichkeit von Infection durch die Athemwege sehr gering, aber die Lungen müssen normal und die Mucosa muss intact sein.

Auf diesen letzteren Punkt muss ich nachdrücklich hinweisen.

Sehr ergebenst spreche ich Herrn Prof. *Talma* meinen Dank aus für die Hülfe, welche er mir freundlichst bei dieser Arbeit hat zu Theil werden lassen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Kümmel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1885. Nr. 22.

2. Hesse, *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1884. Bd. II.

3. Strauss und Dubrimilt, *Semaine médicale.* 1887. Nr. 49. p. 498.

4. Cadeac et Mallet, Sur la transmission des maladies infect. par l'air experé. *Lyon. Médical.* 1887. Nr. 14.

5. Hildebrandt, Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus. Ziegler u. Nauwerck's *Beiträge zur pathol. Anatomie u. Physiologie.* 1888. Bd. II.

6. v. Besser, *Ebenda.* 1889. S. 333—373.

7. Dürck, Studium über die Aetiologie und Histologie der Pneumonie im Kindesalter. *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* 1897. Bd. LVIII.

8. Barthel, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898.

9. F. Muller, *Münchener med. Wochenschrift.* 7. Dec. 1897.

10. van Calcar, *Nederl. tijdschrift. voor geneesk.* 1899. Nr. 5.

11. van Leent, Over den invloed van peritoneum en pleura op bacillus anthracis. *Dissertation.* Utrecht 1900. — Auch im *Centralbl. f. Bakteriol.* 1900. Bd. XXVI.

12. Grammatschikoff, Zur Frage über die Bedeutung der Lungen als Eingangspforte von Infectionskrankheiten. *Arbeiten auf d. Gebiete d. pathol. Anatomie aus dem bakteriolog. Institut zu Tübingen.* 1892. Bd. I. S. 450.

13. Flügge, *Die Mikroorganismen.* Leipzig 1886.

14. Wyssocowicz, Ueber die Passirbarkeit der Lungen für die Bakterien. *Mittheilungen aus Dr. Brehmer's Heilanstalt in Görbersdorf.* Wiesbaden 1889.

15. G. Nuttal, Experimente über die bakterienfeindl. Einflüsse des thierischen Körpers. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. IV. S. 353.

16. Lichtheim, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1882. Nr. 9 u. 10. — *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. VII.

17. Morse, Eingangspforte der Infectionsorganismen. *Dissertation.* Berlin 1881.

18. Banti, Sulla distruzione dei batteri nell' organismo. *Archivo per le Scienze mediche.* Vol. XIII. Nr. 3.

19. Orloff, Materialien zur Frage über die Eintrittswege der Mikroben in dem thierischen Organismus. *Wratsch.* 1887. Nr. 19. p. 385 und Nr. 20. p. 401. — Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* 1888. Bd. III.

20. Fleck, Zur Histologie der acuten Lungenentzündung. *Dissert.* Bonn 1886.

21. Laehr, Ueber den Untergang des Staphylococcus pyogenes aureus in dem durch ihn hervorgerufenen Entzündungsprocess der Lunge. *Dissertation.* Bonn 1887.

22. Gamaleia, Vibrio Metschnikovi. Son mode naturel d'infection. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1888. Nr. 10.

23. Tschistovitsch, Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. *Ebenda.* 1889. Bd. III. Nr. 7. — Étude sur la pneumonie fibrineuse. *Ebenda.* 1890. Bd. IV. Nr. 5.

24. A. Heider, Vibrio Danubicus. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIV. S. 341—356.

25. L. Beco, Recherches experim. sur l'infect. des voies respirat. du lapin par l'inoculat. tracheale du staphyloc. pyog. aur. *Archives de med. expérim. et d'anat. pathol.* Janv. 1901. T. I.



26. Buchner, *Sitzungsberichte der königl. bayer. Akad. der Wissenschaften zu München.* 1880. S. 414. — *Untersuchungen über niedere Pilze.* Aus dem pflanz. u. physiol. Institut zu München.

27. Muscatblüth, Neue Versuche über Infection von den Lungen aus. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. I. S. 178.

28. Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfläche. *Archiv für Hygiene.* 1888. S. 145.

29. Kurkanoff, Zur Frage der Intestinalinfection. *Ebenda.* Bd. X. S. 485.

30. Buchner und Schickhard, Neue Versuche über Einathmung von Milzbrandsporen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1887. Nr. 52. — Immunität und Immunisirung. *Ebenda.* 1889. Nr. 2 u. 3.

31. Enderlen, Ueber den Durchtritt von Milzbrandsporen durch die intacte Lungenoberfläche des Schafes. *Zeitschrift für Thiermedicin und vergl. Pathologie.* Bd. XV. Nr. 1 u. 2. S. 50.

32. Buchner, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIII. S. 721.

33. J. Arnold, *Untersuchung üb. Staubinhalation u. Staubmetast.* Leipzig 1885.

34. Ten Brink, Is de brandkorst een middel tot voorkoming van infectie? *Nederl. tijdschr. voor geneesk.* 1898. Nr. 5.

35. Klein u. Coxwell, *VII. Internat. meeting of the British med. assoc. held in London.* 1882. — *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. IX.

36. Charrin et Roger, La fatigue et les maladies microbiennes. *La Semaine édicale.* 1890. Nr. 4. p. 29.

37. Sawtschenko, Zur Frage über die Immunität gegen Milzbrand. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. IX. S. 473.

38. Lode, Ueber Beeinflussung der individ. Disposition zu Infectionskrankheiten durch Wärmeentziehung. *Archiv für Hygiene.* Bd. XXVIII.

39. Fischl, Ueber den Einfluss der Abkühlung auf die Disposition z. Infection. *Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. XVIII.

40. Kutschuk, Beiträge z. Frage der Empfindlichkeit der Vögel für Milzbrand. *Centralblatt für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie.* 1889. Bd. X. S. 17.

41. Canalis e Morpurgo, Intorne all' influenza del digiuno. Sulla disposizione alle malattie infettive. *Laborat. di Batteriolog. e microscop. della Dirizione di Sancta publica del Regno d'Italia.* Roma 1890.

42. Ribbert, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1887. Nr. 8.

43. Crookshank, Anthrax in Swine. *Meeting of the British med. Assoc. held in Glasgow.* Aug. 1888.

44. Roth, Ueber das Verhalten der Schleimhäute und der äusseren Haut in Bezug auf ihre Durchlässigkeit für Bakterien. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. IV.

45. Buchner, *Tageblatt der 62. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte.* S. 613.

46. Ruppert, Experimentelle Untersuchungen über Staubinhalation. Virchow's *Archiv.* Bd. LXXII.

47. Elenz, *Würzburger naturwissenschaftl. Zeitschrift.* 1864. Bd. V.

48. Ebert, *Ebenda.*

49. Feuerstack, Ueber das Verhalten des Epithels der Lungenalveolen bei der fibrin. Pneumonie. *Göttinger Preisschrift.* 1882.

50. Morel et Dalous, Contribution à l'étude de l'histogenèse du tubercule. *Archives de Méd. expérim. et d'Anat. pathol.* Mars 1901. T. II.



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ein Beitrag zur Desinfection von Thierhaaren mittels Wasserdampfes.[1]

Von

Prof. **Proskauer** und Dr. **Conradi.**

Die Desinfectionsanstalt der Stadt A. nimmt die Desinfection von Rosshaaren, Borsten u. dergl. m. mittels Schimmel'scher Apparate vor. Das daselbst angewendete Verfahren weicht von demjenigen ab, welches durch die unterm 28. Januar 1899 dafür erlassenen Vorschriften des Bundesrathes angegeben ist. Diese Verordnung verlangt die $^1/_2$ stündige Einwirkung von strömendem Dampf von 0·15 Atm. Ueberdruck.

In der betreffenden Desinfectionsanstalt wird zwar Wasserdampf von 0·15 und 0·20 Atm. Ueberdruck zur Desinfection benutzt, der Dampf wird jedoch beim Einströmen in die Apparate durch Rippenkörper, welche im Innern und zwar am Boden derselben sich befinden, auf weit höhere Temperaturen gebracht. Die überhitzten Dämpfe lässt man dann 45 Minuten lang auf die Objecte einwirken.

Diese letztere Maassregel ist nun vom Kaiserl. Gesundheitsamte für unzureichend erklärt worden, weil der überhitzte Dampf nicht mehr gesättigt sei und nicht so stark keimtödtend wirke, als einfach strömender Wasserdampf von 100° oder Wasserdampf von 0·15 Atm. Druck, welcher in den vom Bundesrath erlassenen Vorschriften angegeben ist. Die längere Einwirkungsdauer des Dampfes in der Desinfectionsanstalt zu A. könne diesen Mangel des überhitzten Dampfes nicht ausgleichen. Unter

[1] Mit Genehmigung des Hrn. Ministers der geistlichen u. s. w. Angelegenheiten veröffentlicht.



Unter diesen Umständen sei eine Abweichung von den Bundesrathsvorschriften nicht gutzuheissen und das in der geschilderten Weise behandelte Material als sicher desinficirt nicht zu betrachten.

Im Gegensatz zu dieser Aeusserung hielt die Polizeibehörde in A. das Verfahren, welches die Desinfectionsanstalt in A. anwendet, für ausreichend zur Desinfection der in Rede stehenden Gegenstände, indem dieselbe sich einmal darauf beruft, dass eine Einwirkung trockenen Dampfes dabei nicht stattfinde, denn „die Thierhaare verlassen den Desinfectionsapparat in deutlich feuchtem Zustande“; dann sei durch die Versuche, welche von P. Guttmann[1] in einer nach gleichem Princip arbeitenden Desinfectionsanstalt ausgeführt worden sind, nachgewiesen worden, dass mit strömendem, gespanntem Wasserdampf von über 100° C. die widerstandsfähigsten Sporen von Milzbrand und aus Gartenerde, selbst wenn sie sich innerhalb Matratzen oder Strohsäcken befinden, abgetödtet werden.

Mit Rücksicht auf den Gegensatz in diesen Ansichten hat die Polizeibehörde in A. eine Nachprüfung dieser Frage beim Hrn. Minister der geistlichen, Unterrichts- und Medicinalangelegenheiten beantragt, welcher diese Angelegenheit dem Kgl. Institut für Infectionskrankheiten zur Erledigung überwies.

Die Behauptung, dass der überhitzte Wasserdampf nicht mehr so stark keimtödtend wirke, weil derselbe nicht mehr gesättigt sei, musste von vornherein als eine zutreffende bezeichnet werden. Dies geht u. A. aus den von E. v. Esmarch angestellten Versuchen[2] hervor, welcher nachwies, dass Milzbrandsporen, auf welche strömender gesättigter Dampf von 100° direct einwirkte, in 5 Minuten abgetödtet werden, dagegen sich nach 20 Minuten langer Einwirkung eines überhitzten Dampfes von 110 bis 120° noch entwickelungsfähig erweisen.

Andere von Esmarch ausgeführte Versuche sind für die hier zu entscheidende Frage insofern wichtig, als sie darthun, dass im Inneren von Desinfectionsobjecten selbst bei Benutzung überhitzter, nicht gesättigter Wasserdämpfe, Abtödtung der Milzbrandsporen erfolgt, während offen liegende Sporen vom überhitzten Dampfe nicht vernichtet werden. Esmarch brachte hierbei das Sporenmaterial theils in ein Bündel wollener Decken ein, theils legte er es frei auf die Decken. Dabei zeigte es sich, dass nur die oben aufliegenden Milzbrandsporen, welche dem überhitzten Dampf direct ausgesetzt waren, ihre Entwickelungsfähigkeit nicht eingebüsst hatten, dass aber die im Innern der Decken verpackten Sporen abgetödtet wurden. Die miteingepackten Maximalthermometer

[1] *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin u. s. w.* 1886. Bd. XLV. S. 165.
[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. IV. S. 398.



hatten Temperaturen von 99 bis 101° C. angezeigt, die ausserhalb der Ballen befindlichen 105 bis 141° C.

Man muss sich das Ergebniss, dass nur die innerhalb der Decken befindlichen Milzbrandsporen vernichtet waren, so erklären, dass der „überhitzte" Dampf beim Eintritt in das Deckenbündel seine überschüssige Wärme abgab und auf die innen untergebrachten Sporen nunmehr als „gesättigter" Dampf einwirken konnte.

Bei den Schimmel'schen Desinfectionsapparaten wurde von E. Pfuhl[1] bei Anwendung eines überhitzten Dampfes von 105 bis 120° und eines Ueberdruckes von $^1/_{20}$ und $^1/_{10}$ Atm. innerhalb der Objecte nach 35 Minuten langer Dampfeinwirkung gewöhnlich nur eine Temperatur von 100 bis 103° gefunden, so dass auch darnach in den Objecten ein gesättigter oder nahezu gesättigter Dampf zur Anwendung gelangte, obgleich die Temperatur in den freien Theilen der Kammer viel höher war. Diese Angaben stimmen mit den von Merke[2] veröffentlichten überein; die Merke'schen Versuche wurden mit den Schimmel'schen Apparaten der Berliner Desinfectionsanstalt angestellt. Die günstigen Resultate, welche P. Guttmann[3] bei seinen Versuchen mit Milzbrandsporen in den nämlichen Apparaten erlangt hatte, lassen sich ebenfalls in obiger Weise erklären. Bei diesen Versuchen waren nämlich die Bakteriensporen nicht direct der Einwirkung des überhitzten Dampfes ausgesetzt, sondern mit schlechten Wärmeleitern der verschiedensten Art so umhüllt, dass sicherlich die hohe Wärme des Desinfectionsraumes niemals da, wo die Sporen sich befanden, erreicht wurde.

E. Pfuhl[4] theilt ferner mit, dass wiederholt, ohne Wissen der Berliner Anstalt, Objecte, in denen Milzbrandsporen verpackt waren, zur Desinfection eingeschickt worden waren; stets hätten sich nachher die Sporen nicht mehr entwickelungsfähig gezeigt. Schliesslich sei noch ein Versuch von E. Pfuhl[5] erwähnt, welcher Milzbrandsporen in einem mit Betten gefüllten Apparat der Berliner Desinfectionsanstalt auslegte. Nach beendeter Desinfection „zeigte ein freiliegendes Maximalthermometer 105°, also eine mässige Ueberhitzung des Wasserdampfes an, ein zwischen zwei Bettstücken befindliches zeigte dagegen nur 103°, kam also der Temperatur des gesättigten Dampfes, die bei $^1/_{10}$ Atm. Ueberdruck 102·7° beträgt, sehr nahe. Die Milzbrandsporen waren sämmtlich abgetödtet, sowohl die zwischen die Betten gelegten, als auch die freiliegenden."

---

[1] Behring's *Handbuch der Infectionskrankheiten.* Abschnitt: Desinfectionsanstalten und Desinfectionsapparate. 446.

[2] *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin u. s. w.* Bd. XLV. S. 136.

[3] A. a. O. [4] A. a. O. [5] A. a. O.

Während also die ersterwähnten Versuche von Esmarch — und diese erklären auch die von Guttmann gewonnenen Resultate — ergeben hatten, dass bei Desinfectionsapparaten, die mit überhitztem Wasserdampf arbeiten, nur die im Innern der zu desinficirenden Gegenstände befindlichen Sporen von Milzbrand sicher vernichtet wurden, kann man aus dem Versuche von Pfuhl den Schluss ziehen, dass es in Apparaten dieser Art zeitweilig auch zur Abtödtung der auf den Gegenständen freiliegenden Sporen kommen kann.

Da sich auf den einzigen Versuch von Pfuhl hin kein definitives Urtheil über die Wirksamkeit der hier in Frage stehenden Apparate gegenüber denjenigen Milzbrandsporen gründen liess, welche an den äusseren Flächen von Thierhaaren anhaften, und da das Resultat dieses Versuches auch nicht mit den von Esmarch erzielten Ergebnissen völlig im Einklang stand, so war es geboten, von Neuem experimentell festzustellen, ob der in den Apparaten der Stadt A. entwickelte überhitzte Dampf wirklich im Stande ist, die an den äusseren Flächen oder in geringer Tiefe der Ballen von Rosshaaren und Borsten sitzenden Milzbrandsporen stets sicher zu vernichten.

Zu diesen Versuchen wurden von einer Handelsgesellschaft Rosshaare und Borsten in der gleichen Verpackung, in welcher nach Aussage des Verwalters der Desinfectionsanstalt sich diese Gegenstände stets befinden, wenn sie zur Desinfection eingeliefert werden, benutzt. Die letztere wurde bei allen Versuchen in der gewöhnlich in der betreffenden Desinfectionsanstalt für Borsten und Rosshaare angewandten Art ausgeführt: die Gegenstände wurden nicht, wie bei der Desinfection anderer Objecte, zunächst vorgewärmt, sondern sofort, und zwar 45 Minuten lang, dem strömenden Dampf ausgesetzt, wobei der für die einzelnen Apparate vorgeschriebene Ueberdruck von $^1/_{15}$ bis $^1/_{20}$ Atm. innegehalten wurde. Nach Abstellung des Dampfes erfolgte eine 3 Minuten lange Durchlüftung des Apparates und der Gegenstände.

Bei dem ersten Versuche wurden Seidenfäden, die mit Milzbrandsporen imprägnirt waren, der Dampfdesinfection in den mit I und IV bezeichneten Apparaten der Desinfectionsanstalt ausgesetzt. Die Seidenfäden wurden theils ganz locker in eine Lage Fliesspapier eingeschlagen, theils befanden sie sich in offenen Schälchen. Sie wurden im Innern und an den Seiten, frei oder in geringer Tiefe, der Rosshaar- und Borstenballen ausgelegt. Maximal-Thermometer, welche in derselben Weise im Apparat vertheilt wurden, wie die sporenhaltigen Testobjecte sollten die während der Desinfection an den einzelnen Stellen erreichten Temperaturgrade angeben.

Nach vollendeter Desinfection erwiesen sich bei diesem Versuche die verwendeten Milzbrandsporen, auch die an der Oberfläche der Ballen liegenden, als abgetödtet.

Der Apparat I, der mit Borsten beschickt war, zeigte während der Dauer dieses Versuches einen Ueberdruck von $^1/_{20}$, der Apparat IV von $^1/_{15}$ Atm.

Die Thermometer waren gestiegen

		im Apparat I	IV
frei an der Decke hängend	auf	120° C.	122° C.,
im Innern der Ballen	„	105° C.	103° C.,
an der vorderen Längsseite des Ballens in die Rosshaare etwas eingedrückt	„	106·5° C.	

Die Borsten und Rosshaare fühlten sich nach Oeffnen der Apparate etwas feucht an.

Bei einem zweiten Versuche wurde ein dritter Apparat (III) der Anstalt benutzt und die Rosshaare und Borstenballen neben einander gestellt. Ferner dienten in diesem Falle nicht Seidenfäden, sondern Rosshaare und Borsten selbst als Testobjecte, die mit Milzbrandsporen getränkt und in gleicher Weise in den Objecten vertheilt wurden, wie beim ersten Versuche.

Die Milzbrandsporen waren dieses Mal an keiner Stelle abgetödtet worden.

Der Apparat arbeitete mit $^1/_{20}$ Atm. Ueberdruck. Das frei an der Decke des Apparates hängende Thermometer zeigte eine Temperatur von 124° C., das frei auf den Boden des Apparates unter einen Ballen Rosshaare gelegte . . . . 136° C., das frei an der Längsseite desselben Ballens befindliche . . 120° C., das auf demselben Ballen frei liegende . . . . 108° C., und das in das Innere der Borsten eingesteckte . . . . . 107·5° C.

Die Objecte fühlten sich auch dieses Mal wieder ganz schwach feucht an.

Der Versuch wurde in gleicher Anordnung mit dem Apparate I wiederholt und dabei, wie beim ersten Versuche, die Abtödtung aller verwendeten Sporen beobachtet.

Der Apparat zeigte während des dritten Versuches einen Ueberdruck von $^1/_{20}$ Atm. Die Thermometer wiesen folgende Temperaturen auf:

frei an der Decke des Apparates hängend	122° C.,
auf einem Ballen liegend	123·5° C.,
frei seitlich an einem Ballen	114° C.,
im Innern eines Ballens befindlich	105° C.



Auch die bei diesem Versuche verwendeten Gegenstände fühlten sich unmittelbar nach Oeffnen des Apparates etwas feucht an.

Zum letzten Versuche wurden die Testobjecte in folgender Weise vorbereitet: Es wurden Rasen von sporenhaltigem Milzbrandmaterial von Agarplatten steril entnommen und damit Borsten möglichst gleichmässig und so inficirt, dass man annehmen konnte, dass die Sporen in nicht so reichlicher Anzahl auf den Borsten vorhanden waren, wie bei den früheren Versuchen. Die Borsten wurden darauf in sterilen Schalen 5 Tage lang in's Freie gestellt, dann mit sterilem Fliesspapier von anhaftender Feuchtigkeit abgesaugt und nochmals für 16 Stunden aufbewahrt. Durch diese Vorbereitung wurde ausserdem bezweckt, die inficirten Thierhaare möglichst lufttrocken der Desinfection auszusetzen.

Zur Desinfection diente wieder der Apparat III, in dem bei dem zweiten Desinfectionsversuche eine Abtödtung der Testobjecte an keiner Stelle erfolgt war.

Die Versuchsanordnung war sonst die gleiche, wie bei den ersten drei Versuchen.

Auch dieses Mal wurden die Milzbrandsporen nicht abgetödtet. Selbst die ins Innere der Ballen hineingebrachten erwiesen sich noch als entwickelungsfähig.

Im Apparat herrschte während des Versuches ein Ueberdruck von $^1/_{20}$ Atm.

Zwei an der Decke des Apparates frei aufgehängte Maximalthermometer zeigten 120° C., das am Boden desselben unter einem Ballen mit Borsten ausgelegte 129° C. an, ein im Innern des letzteren befindliches Thermometer hatte versagt, ein an der äusseren Längsseite des oberen Ballens angebrachtes stand auf 119·5°.

Auch hier wieder fühlten sich die der Desinfection ausgesetzt gewesenen Gegenstände nach dem Oeffnen des Apparates schwach feucht an.

Aus den hier mitgetheilten Ergebnissen geht als Hauptresultat hervor, dass es nicht in allen drei zu den Versuchen benutzten Apparaten der Desinfectionsanstalt in A. gelungen war, Milzbrandsporen unter denjenigen Bedingungen abzutödten, welche für die Desinfection von Rosshaaren und Borsten daselbst vorgeschrieben sind.

Während in zwei Apparaten alle Milzbrandsporen, sowohl die im Innern der Ballen gelagerten, als auch die mehr äusserlich und direct an die Aussenflächen der letzteren angebrachten vernichtet wurden, selbst wenn das Sporenmaterial ein sehr reichliches gewesen war, konnte man im dritten Apparate auch bei Verwendung einer geringeren Anzahl von Sporen an den Thierhaaren einen Desinfectionseffect nicht erzielen.



Die drei geprüften Apparate der Desinfectionsanstalt in A. arbeiteten also ungleichmässig. Man wird daraus schliessen können, dass die bisweilen unter einander nicht in Einklang zu bringenden Ergebnisse, welche Andere bei ihren Untersuchungen mit Dampfdesinfectionsapparaten der in Rede stehenden Construction erzielt haben, mit dieser Ungleichmässigkeit in der Wirkung in Zusammenhang stehen.

Die experimentell festgestellte Thatsache, dass es nicht gelungen ist, in allen Desinfectionsapparaten gleichmässige Desinfectionswirkungen gegenüber Milzbrandsporen, trotzdem jene von gleicher Construction sind, zu erzielen, genügt allein schon, die Unzulänglichkeit dieser Apparate für den hier in Betracht kommenden Zweck anzuerkennen und die vom Kaiserl. Gesundheitsamt aufgestellte Behauptung als zutreffend zu bezeichnen.

Da es zur Beantwortung der dem Institut gestellten Fragen nicht erforderlich erschien, nach den Ursachen des Versagens der Desinfectionswirkung beim Apparat III zu forschen, so wurde von Versuchen nach dieser Richtung hin abgesehen. Nur sei noch bemerkt, dass man aus dem Feuchtanfühlen der der Desinfection ausgesetzt gewesenen Objecte keinen Schluss ziehen darf auf den Desinfectionseffect selbst, denn auch dann, wenn sämmtliche milzbrandsporenhaltige Objecte nicht sterilisirt waren, fühlten sich die Thierhaare dennoch mehr oder weniger stark feucht an.

Von E. Pfuhl[1] ist bereits die Forderung aufgestellt worden, dass man jeden Apparat, gleichgültig, ob derselbe mit überhitztem oder gesättigtem Dampf arbeitet, nicht nur vor seiner Uebernahme, sondern auch später von Zeit zu Zeit, prüfen soll, ob darin Milzbrandsporen, welche sowohl im Innern der Objecte, als auch auf der Oberfläche derselben, sowie in dem freien Raum der Kammer untergebracht sind, abgetödtet werden. Die mitgetheilten Versuche beweisen, dass die Forderung der Controle jedes einzelnen Desinfectionsapparates eine sehr berechtigte ist.

[1] A. a. O. S. 447 a. 460.



Die Probe-Tuberculininjection zur Abwehr der Tuberculose in der Armee.

Von

Klimowitz,
Assistenzarzt in Dr. Weicker's Volkssanatorium „Krankenheim" Görbersdorf i/Schl.
Assistenzarzt à la suite des Sanitätscorps.

Obwohl die Lungentuberculose in der Armee im Laufe der letzten Jahrzehnte nachweislich abgenommen hat, bereitet diese Krankheit dem Heere doch noch immer nicht unerhebliche Verluste. Im letzten Hefte der Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens[1] heisst es: „In den 6 Berichtjahren von 1890/91 bis 1895/96 verlor die deutsche Armee 7205 Heeresangehörige, welche wegen Lungenschwindsucht als dienstunbrauchbar entlassen werden mussten; da der Gesammtabgang an Invaliden und Dienstunbrauchbaren in jenem Zeitraum 138 803 betrug, machen die wegen Lungenschwindsucht Ausgeschiedenen 51·9 pro mille, also mehr als den 20. Theil davon aus. Unter 6491 Todesfällen, welche die Armee in jener Zeit zu beklagen hatte, waren nicht weniger als 1080, also rund der 6. Theil, durch Lungenschwindsucht verursacht."

Dass ein grosser Theil dieser Erkrankungsfälle bereits mit einem bei der Rekrutirung unerkannt gebliebenen Frühstadium eingestellt wurde, ist zweifellos. Schjerning sagte auf dem Berliner Tuberculose-Congress 1899, dass „ungefähr die Hälfte der an Tuberculose Erkrankten aller Wahrscheinlichkeit nach schon beim Eintritt in das Heer mit latenter Tuberculose behaftet war".[2] Es ist also wohl nicht

[1] *Die Lungentuberculose in der Armee.* Hft. 14. Berlin 1899.

[2] Aehnlich sprechen sich die Berichterstatter über andere Armeeen aus (Russland, Oesterreich). Vgl. die betr. Referate in der *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen.* Bd. II.



zu bezweifeln, dass man in der Bekämpfung der Lungenschwindsucht in der Armee einen ganz erheblichen Fortschritt zu verzeichnen hätte, so bald man im Stande wäre, die Krankheit in ihrem Frühstadium zu diagnosticiren und somit die latent Tuberculösen von der Einstellung auszuschliessen.

Nun war es bis vor kurzer Zeit noch sehr schwer, oft geradezu unmöglich, Latenzstadien der Phthise zu diagnosticiren; es konnte also auch nicht verhindert werden, dass latente Phthisiker eingestellt wurden und später mit manifester Phthise in Lazarethbehandlung kamen. Heutzutage sind wir aber im Stande, auf Grund diagnostischer Tuberculininjectionen die Diagnose der Lungentuberculose bereits in ihrem Frühstadium zu stellen, also in der Periode, welche — wie Petruschky[1] sagt — zwischen der Infection und der regelmässigen Bacillenausscheidung liegt. Es soll nun im Vorliegenden gezeigt werden, dass durch eine umfangreiche obligatorische Anwendung der Probe-Tuberculininjection die Tuberculose im Heere, wenigstens als klinische Krankheit, zum Verschwinden gebracht werden könnte, einmal durch Vermeidung der Einstellung latent Tuberculöser, zum andern durch die Möglichkeit frühzeitigerer Entlassung der während der Dienstzeit Erkrankten; und zwar nicht unter einem erheblichen Kostenaufwand, sondern unter Ersparniss der heute noch sehr grossen Summen für Krankenverpflegung und Invalidenversorgung.

Ist nun das Koch'sche Tuberculin ein wirklich exactes und vor allen Dingen ein für den Gesundheitszustand des Patienten ungefährliches diagnostisches Hilfsmittel?

Es sei hier ein kurzer Ueberblick über den gegenwärtigen Stand dieser Frage gestattet.

Der erste, welcher eine Tuberculineinspritzung erhielt, war Koch selbst. Er machte sich, um die Wirkung seines Mittels am Menschen zu erproben, eine Injection in der äusserst hohen Dosis von 0·25 ccm, auf die er mit Fieber bis zu 39·6° und schweren Störungen des Allgemeinbefindens reagirte. Koch's weitere Versuche ergaben dann, dass Injectionen bis zu 0·01 ccm bei gesunden Menschen keine Folgeerscheinungen bewirken, dass dagegen Tuberculöse auf eine Injection von 0·01 ccm sowohl mit einer starken allgemeinen als auch einer örtlichen Reaction antworten. „Die allgemeine Reaction“ — sagt Koch[2] — „besteht in einem Fieber-

[1] Petruschky. *Vorträge zur Tuberculose-Bekämpfung.* Leipzig 1900.

[2] Koch, Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1890. Nr. 46a.



anfall, welcher, meistens mit Schüttelfrost beginnend, die Körpertemperatur über 39°, oft bis zu 40 und selbst 41° steigert; daneben bestehen Gliederschmerzen, Hustenreiz, grosse Mattigkeit, öfters Uebelkeit und Erbrechen. Einige Male wurde eine leichte ikterische Färbung, in einigen Fällen auch das Auftreten eines masernartigen Exanthems an Brust und Hals beobachtet. Der Anfall beginnt in der Regel 4 bis 5 Stunden nach der Injection und dauert 12 bis 15 Stunden. Ausnahmsweise kann er auch später auftreten und verläuft dann mit geringerer Intensität. Die Kranken werden von dem Anfall auffallend wenig angegriffen und fühlen sich, so bald er vorüber ist, verhältnissmässig wohl, gewöhnlich sogar besser wie vor demselben."

Schon in dieser Veröffentlichung von 1890, der ersten über die Anwendung des Tuberculins, betonte Koch, „dass das Mittel in Zukunft ein unentbehrliches diagnostisches Hülfsmittel bilden wird. Man wird damit im Stande sein, zweifelhafte Fälle von beginnender Phthisis selbst dann noch zu diagnosticiren, wenn es nicht gelingt, durch den Befund von Bacillen oder elastischen Fasern im Sputum oder durch die physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten."

Es ist hier nicht der Ort, auf das reiche klinische Material, das sich seit 1890 über das Tuberculin und die Frage seiner Anwendbarkeit angesammelt hat, näher einzugehen, alle klinischen Beobachter sind jetzt darüber einig, dass das Tuberculin ein empfindliches Reagens auf Tuberculose darstellt und dass, wo allgemeine oder örtliche Reactionen nach Tuberculininjectionen auftreten, Tuberculose vorhanden sein muss.

Dass die Tuberculindiagnose immer noch verhältnissmässig selten angewandt wird, liegt hauptsächlich daran, dass Aerzte und Patienten die „Schädlichkeiten" des Mittels fürchten. Die Furcht vor diesen Schädlichkeiten ist entstanden durch die schweren Misserfolge und Enttäuschungen der ersten Tuberculinära. Seitdem haben aber eine ganze Reihe von Forschern die Ursache dieser Misserfolge aufgeklärt, sie haben dargethan, dass — wie B. F. Krause sagt[1] — „die Misserfolge der ersten Tuberculinepoche ausschliesslich Folgen der damaligen fehlerhaften Anwendung des Mittels" waren; aus den einschlägigen Arbeiten von Thorner, Petruschky, Krause, Brieger, Götzsch u. A. sowie aus den günstigen Mittheilungen auf dem Berliner Tuberculose-Congress 1899 und dem Londoner Congress des vergangenen Jahres haben wir gesehen, dass das Tuberculin in seiner jetzt üblichen exacteren An-

[1] B. F. Krause, Auf welche Ursachen ist der Misserfolg der Tuberculintherapie des Jahres 1891 zurückzuführen? *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIII.



wendungsweise ein durchaus ungefährliches Mittel ist, das unter gewissen Bedingungen eine sehr erfolgreiche Wirkung hat; konnte doch Petruschky auf dem Tuberculose-Congress zu Neapel 1900[1] sagen: „Die möglichst allgemeine Anwendung des Tuberculins zur Frühdiagnose und Frühbehandlung der Tuberculose wäre die vollkommenste und dabei wohlfeilste Form des Kampfes gegen die Tukerculose.“

Schon 1894 schloss Thorner[2] eine Arbeit über das Tuberculin mit folgenden Worten: „Die vorsichtig geleitete Tuberculinbehandlung, mit kleinsten Dosen beginnend, birgt keine der Gefahren, auf die zuerst aufmerksam gemacht zu haben das hohe Verdienst Virchow's ist. Sie ist im Stande, beginnende Lungentubeculose zu heilen, vorgeschrittene erheblich zu bessern und den Kranken von einer Anzahl von Krankheitserscheinungen zu befreien, gegen die man bisher vergeblich ankämpfte.“ Wenn also die Furcht vor Schädlichkeiten schon hinsichtlich der Tuberculinbehandlung heutzutage nicht mehr berechtigt ist, so ist sie es noch viel weniger hinsichtlich der diagnostischen Tuberculinanwendung. Hier handelt es sich ja nur um wenige Einspritzungen und eventuell ein leichtes Fieber von wenigen Tagen. Die schweren Reactionen, wie sie Koch in seinen ersten Mittheilungen beschrieben hat, vermeidet man heute, nachdem man eingesehen hat, dass die Reaction auch in viel milderer Form beweiskräftig ist.

Koch selbst hat später zu probatorischen Injectionen die Dosen 1, 5 und 10 ^{mg} mit 1- bis 2tägigen Pausen eingeführt. Die Praktiker sind dann noch weiter zurückgegangen; sehr gebräuchlich ist heute die Form in der Reihenfolge 1, 3, 6 ^{mg}.[3] Petruschky, C. Spengler u. A., welche sich ganz besonders mit der Ausarbeitung der Methoden der Tuberculinanwendung beschäftigt haben, sind zu dem Resultat gekommen, dass mit noch viel geringeren Dosen diagnostisch verwerthbare Reactionen erzielt werden können. So hat Petruschky ein „mildes Schema“ zur Anwendung empfohlen in der Reihenfolge 0·1 bis 0·5 bis 2 und 5 ^{mg} in 1- bis 2tägigen Pausen. Spengler[4] nimmt als erste Dosis 0·1 ^{mg} und fährt dann mit den Koch'schen Dosen weiter fort. Nach unseren in Weicker's Volkssanatorium „Krankenheim“ gemachten Erfahrungen kommt man in den allermeisten Fällen mit den Dosen von 0·1 bis 5 ^{mg} zum Ziele. Spengler[4],

[1] Vgl. a. a. O. S. 103.

[2] Thorner, *Zur Behandlung der Lungentuberculose mittels Koch'scher Injectionen.* Berlin 1894.

[3] B. Fraenkel, Das Tuberculin und die Frühdiagnose der Tuberculose. *Berl. klin. Wochenschrift.* 1900. Nr. 12.

[4] C. Spengler, *Zur Diagnose geschlossener Lungentuberculose, der Secundärinfection, tuberculöser und syphilitischer Phthise.* Davos 1900.



welcher die ausserordentliche Empfindlichkeit der latent Tuberculösen gegen Tuberculin betont, sagt: „Wenn ein Mensch erst auf 5 oder 10 mg leichtere Temperatursteigerungen zeigt, beweist dies für mich die Abwesenheit einer latenten Lungentuberculose. Vielleicht ist irgendwo eine Narbe vorhanden mit Einschluss tuberculösen Gewebes, das noch gifthaltig ist, oder es sind Tuberkel in anderen Organen vorhanden, deren Tuberculose mit weniger hoher Giftempfindlichkeit sich verbindet als die Lungentuberculose."[1]

Dass unter der eben geschilderten Anwendung das Tuberculin niemals schädlich wirkt, wird von allen betheiligten Autoren bestätigt. B. Fränkel[2] sagt mit Bezug auf die Koch'schen Dosen: „Ich halte es für ausgeschlossen, dass bei vorsichtiger Anwendung der Tuberculinprobe auch ein Tuberculöser irgend welchen Schaden nehmen könnte." Und Petruschky[3] sagt: „In dem Stadium der Krankheit, in welchem für die bakteriologische Diagnose noch kein Material zu haben ist, bietet die diagnostische Tuberculin-Injection ein unschätzbares Hilfsmittel zur Sicherstellung der Diagnose. Für den Verdacht, welcher die diagnostischen Injectionen rechtfertigt, bieten sich meist vollkommen hinreichende Anhaltspunkte in der Vorgeschichte, dem Allgemeinzustande, den Beschwerden des Patienten." Auch Petruschky hebt hier noch besonders hervor, dass er irgend welche Schädigungen durch die Probe-Injection niemals gesehen hat, und dass Gesunde die in Frage kommenden Dosen von 1 bis 10 mg ohne jede Temperaturschwankung vertragen. Auch hier in Weicker's Lungenheilanstalten hat sich bis jetzt noch kein Fall gefunden, bei dem in Folge der Einspritzungen irgend eine besondere Schädlichkeit zurückgeblieben wäre. Die Einspritzungen wurden an solchen Patienten — mit deren Einwilligung — vorgenommen, bei denen eine sichere Diagnose auf Lungentuberculose weder durch die Untersuchung des Auswurfes, noch den physikalischen Befund gestellt werden konnte; Patienten, deren Lungenbefund oft so unerheblich war, dass ihre Einstellung nach dem derzeitigen Stand des Gesetzes hätte erfolgen müssen. Die Reaction bestand meistens nur in leichten Krankheitserscheinungen mit Fieber unter oder wenig über 38°, ausnahmsweise wurden 39 und 39·3° erreicht. Auch bei diesen Injectionen zeigte es sich, mit wie kleinen Dosen man in der Regel zum Ziele kommt. Die höchste hier bis jetzt diagnostisch injicirte Tuberculin-

[1] Der an sich berechtigte Einwand, dass eine Reaction nach Tuberculineinspritzung nicht allein bei Lungentuberculose, sondern auch bei Tuberculose anderer Organe auftreten kann, hat hinsichtlich der Einstellung in die Armee keine praktische Bedeutung, da auch Individuen, die nicht in ihren Lungen, sondern in anderen Organen tuberculöse Herde haben, als nicht brauchbar für den Militärdienst anzusehen sind.

[2] A. a. O.

[3] A. a. O. S. 12.



dosis war 10 mg, die meisten Patienten reagirten auf 1 bis 6 mg. es wurden aber auch positive Reactionen auf 0·1 und 0·5 mg gesehen. Die injicirten Patienten waren nur 2 bis 3 Tage bettlägerig.[1]

Zwei Thatsachen sind also durch die seit 10 Jahren gesammelten klinischen Erfahrungen festgelegt worden, nämlich erstens, dass die probatorische Tuberculininjection ihren Zweck wirklich erfüllt, indem sie die Frühdiagnose der Schwindsucht ermöglicht, zweitens, dass ihre Anwendung eine Gefahr für das Individuum nicht mit sich bringt. Die Landesversicherungsanstalten Pommern und Posen z. B., welche hierher Kranke überweisen, lassen oft vorher durch ihre Vertrauensärzte die probatorische Injection anwenden; auch wird häufig bei zweifelhaften Fällen, deren Ueberweisung hierher in Frage kommt, die Vornahme der Probeinjection von Herrn Dr. Weicker empfohlen.

Würde sich nun auch die Heeresleitung entschliessen können, der Einführung der Probe-Tuberculininjection näher zu treten, so würden sich zunächst verschiedene organisatorische Schwierigkeiten herausstellen, denen man vielleicht dadurch am ehesten begegnen könnte, dass man eine probeweise Durchführung dieser Neuerung in einem Armeecorps anstellte. Es kommt also in Betracht, die Vornahme der probatorischen Tuberculininjection erstens an allen Einzustellenden, zweitens an allen denen, welche während ihrer Dienstzeit erkranken unter Erscheinungen, die den Verdacht einer tuberculösen Infection aufkommen lassen, sofern der Bacillennachweis nicht zu erbringen ist. Voraussetzung ist, dass eine Weigerung der zu Injicirenden nicht stattfinden darf. Inwieweit dazu ein gesetzgeberischer Akt nöthig sein würde, bleibe vorläufig dahingestellt. Dieser Versuch wird in kurzer Zeit hinreichende Handhaben für die zweckmässigste Organisation der diagnostischen Tuberculinanwendung bieten. Dass die Einführung der probatorischen Tuberculininjection der Armee in verschiedenster Richtung grossen Nutzen bringen würde, wird in Folgendem gezeigt werden.

Fragen wir zunächst: wie wird heute das Verfahren bei verdächtigen Lungenkranken gehandhabt?

Da wir bisher nicht in der Lage waren, die für die Heereseinstellung so werthvolle Frühdiagnose der Schwindsucht sicher zu stellen, war es

[1] Weicker sucht durch möglichst umfangreiche Anwendung der probatorischen Tuberculininjection einmal zu verhüten, dass Nichttuberculöse einen längeren Aufenthalt in einer Heilanstalt nehmen, wo sie immerhin der Gefahr der Ansteckung nicht ganz enthoben sind, andererseits um dem Vorwurf zu begegenen, dass ein grösserer Theil der Dauererfolge bei Patienten erzielt wird, die in Wirklichkeit gar nicht tuberculös gewesen sind.



nothwendig, gewisse Hülfsmomente heranzuziehen. So bildet z. Z. einen der Hauptgesichtspunkte beim Ersatzgeschäft und bei der Einstellung die Beachtung der „Disposition zu Lungenkrankheiten" und die Nachforschung nach der erblichen Belastung. Wie unstreitig mangelhaft dieses Verfahren ist, geht aus der bereits oben citirten Angabe von Schjerning hervor, wonach ungefähr die Hälfte der an Tuberculose Erkrankten wahrscheinlich schon bei der Einstellung mit latenter Tuberculose behaftet war. Körting[1] verlangt sogar, dass die erbliche Veranlagung zur Lungenschwindsucht durch die Ortsbehörden vor der Musterung festgestellt wird, damit die Betreffenden später wiederholt untersucht und beobachtet werden; denn „von einer Nichtaushebung der erblich Belasteten kann nicht wohl die Rede sein, dazu sind ihrer zu viele".

Wie umständlich und unsicher sind diese Maasregeln! Die Nachforschungen bei den Civilbehörden des Heimathortes nehmen oft viele Wochen in Anspruch. Dann werden nun bestimmungsgemäss[2], „um auch diejenigen Fälle, welche bei der ersten Untersuchung etwa übersehen oder noch nicht mit Sicherheit zu erkennen waren, nicht aus den Augen zu verlieren, . . . sämmtliche Rekruten einer in bestimmten Zwischenräumen regelmässig sich wiederholenden ärztlichen Untersuchung unterworfen, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen, welche Anlass zu Verdacht bezüglich des Zustandes ihrer Athmungsorgane geben," und über diese Untersuchungen werden specielle Listen geführt. So segensreich sie für das Individuum sonst auch sind, so werden sie doch für die Sicherung der Frühdiagnose der Lungenschwindsucht, auf die es hier vor allem ankommt, meistens problematisch sein.

Es kann hier die noch strittige Frage der Tuberculosevererbung und der erblichen Disposition nicht näher erörtert werden; Virchow[3] hat auf dem Berliner Tuberculose-Congress gesagt: „Ich bestreite definitiv diese Erblichkeit" und Löffler[4] hat auch der Vorstellung von der angeborenen bezw. ererbten Disposition für Tuberculose ihre wissenschaftliche Berechtigung abgesprochen. Gerade in letzter Zeit sind darüber bei dem grossen Material der Volksheilstätten statistische Erhebungen angestellt; so hat Reiche, Vertrauensarzt der Landesversicherungsanstalt der Hansestädte, an 1338 Fällen nachgewiesen[5], dass $^2/_3$ der an Lungentuberculose Er-

---

[1] Körting, Wann können Schwindsüchtige zur Entlassung vom Truppentheil kommen? *Deutsche militär-ärztl. Zeitschrift.* 1893. Hft. 6.

[2] *Verfügung der Medicinal-Abtheilung des Kriegsministeriums.* 31. Aug. 1882. Nr. 230. 4. 82. M. A.

[3] „Nahrungsmittel". *Vortrag auf dem Berliner Tuberculose-Congress.* 1899.

[4] „Erblichkeit, Disposition und Immunität". *Ebenda.*

[5] *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen.* Bd. I. 4.

krankten keine tuberculösen Eltern gehabt haben, und die Zusammenstellungen Weicker's[1] aus seiner grossen Volksheilstätte haben bei 1496 Patienten der Jahre 1898 und 1899 zu demselben Resultat geführt. Ferner berichtet Turban[2] in seiner werthvollen statistischen Arbeit, dass die sog. erbliche Belastung den Verlauf der Krankheit durchaus nicht ungünstig beeinflusst, da unter den in 7 Jahren bei ihm erzielten Dauererfolgen 49·6 Procent erblich belastet und nur 44·8 Procent nicht belastet waren.

Es darf also mindestens so viel als sicher festgestellt gelten, dass die erbliche Belastung in der Aetiologie der Tuberculose keine sehr wichtige Rolle spielt und dass sie für den Verlauf der Krankheit belanglos ist, wie auch Reiche[3] auf dem Berliner Congress hervorgehoben hat.

Haben wir aber ein Mittel, das mit Sicherheit erkennen lässt, ob jemand tuberculös ist oder nicht, so verliert die Frage nach der erblichen Belastung eines Einzustellenden ganz bedeutend an praktischer Wichtigkeit; und sollte es jemals dazu kommen, dass alle einzustellenden Rekruten probatorisch injicirt werden, so könnte die Nachforschung nach der eventuellen erblichen Belastung, könnten die monatelangen Untersuchungen derer mit ererbter Disposition und phthisischem Habitus überhaupt wegfallen. Denn jeder auf Grund der probatorischen Injection als nicht tuberculös erkannte und sonst taugliche Ausgehobene kann eingestellt werden, wobei es gleichgültig ist, ob seine Eltern an der Schwindsucht gestorben sind.

Stammt Jemand von schwindsüchtigen Eltern ab, ohne sich bis dahin angesteckt zu haben, so kann für seine Person der Aufenthalt beim Heere bei den heutzutage äusserst günstigen hygienischen Verhältnissen nur vortheilhaft sein. Andererseits ist es bekannt, dass Leute, die mit latenter Tuberculose eingestellt sind, mit der sie in ihrer gewohnten Beschäftigung noch lange Zeit arbeitsfähig und in verhältnissmässigem Wohlbefinden hätten leben können, oft bald nach der Einstellung an einer acuten Verschlimmerung zu Grunde gingen. Wie häufig ist es, dass Einzustellende angeben, früher Bluthusten gehabt zu haben! Ist nun kein abnormer Lungenbefund vorhanden, so lässt sich über die Wahrheit dieser Angabe oft selbst bei grösster Mühewaltung nichts feststellen. Stricker[4] führt z. B. einen Fall an, wonach ein Mann, der Blutspeien gehabt haben

[1] Weicker, *Beiträge zur Frage der Volksheilstätten.* V. Berlin.

[2] Turban, *Ueber beginnende Lungentuberculose.* Wiesbaden.

[3] „Kurerfolge und Dauererfolge". *Berliner Tuberculose-Congress.* 1899.

[4] Stricker, Ueber Lungenblutung in der Armee. *Festschrift zur 100jährigen Stiftungsfeier des Friedrich Wilhelm-Instituts.* Berlin 1895. S. 199.



wollte, eingestellt wurde, weil er sich „bei der Einstellung lungenleidend nicht gezeigt hatte". Dieser bekam eine Hämoptoë und starb 4 Wochen darauf. „Lungenbefund: Zahlreiche tuberculöse Herde in der linken Lunge, im Oberlappen zwei grosse und viele kleine Cavernen." Gewiss wäre dieser Fall durch eine probatorische Tuberculininjection schon bei der Einstellung als tuberculös erkannt worden, und wenn Stricker berichtet, dass er unter 39 Hämoptoëfällen 16 gefunden habe, die schon vor der Einstellung angeblich Bluthusten gehabt hätten, so dürfte von diesen dasselbe gelten.

Es wäre jedenfalls nur eine Ausnahme, wenn bei diesen Maassregeln ein latent Tuberculöser zur Einstellung gelangen würde. Aber auch solche Ausnahmefälle, sowie die Fälle von Infection während der Dienstzeit, würden vermöge der probatorischen Tuberculininjection schneller erkannt werden und schneller zur Entlassung kommen. Seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus hat man sich daran gewöhnt, die Diagnose der Lungentuberculose nur auf Grund des positiven Bacillenbefundes zu stellen. Gewiss beweist dieser das Vorhandensein der Krankheit mit absoluter Sicherheit, umgekehrt aber die Diagnose der Schwindsucht vom Nachweis des Koch'schen Bacillus abhängig zu machen, schliesst Fehlerquellen in sich. Nachdem durch die socialpolitische Gesetzgebung und durch das Volksheilstättenwesen die Mittel gewährt sind, die geschlossene Tuberculose auch in den breiten Volksschichten zum Gegenstande erfolgreicher Behandlung zu machen, hat die Aerztewelt allmählich die geschlossene Tuberculose als Krankheitsbegriff anerkannt und die Frage ihrer Diagnose in den Vordergrund des Interesses gerückt. Diese Diagnose kann aber durch den Tuberkelbacillennachweis nicht gestellt werden. Die Armee steht nun hinsichtlich der Diagnose der geschlossenen Lungentuberculose noch auf einem Standpunkt, der den modernen Anschauungen nicht mehr entspricht. Die Folge davon sind die verhältnissmässig noch sehr häufigen Fälle von manifester Phthise, welche durch Anwendung der Probetuberculininjection vermieden werden könnten.

Bekanntlich lässt uns aber auch bei schon vorgeschrittener Phthise nicht selten der Bacillennachweis vollständig im Stich. Auch solche Fälle werden oft wochen- und monatelang im Lazareth beobachtet, ehe die tuberculöse Natur des Leidens sicher gestellt werden kann. Unter den 340 Fällen von bacillärer Lungenschwindsucht, welche Stricker[1] gesammelt hat, waren 61, bei denen erst nach einer durchschnittlich 90 Tage betragenden Lazarethbeobachtung Tuberkelbacillen entdeckt wurden und in 5 Fällen konnte die tuberculöse Natur des Leidens erst nach dem Tode

[1] A. a. O.

festgestellt werden. Und Körting[1] sagt: „Selbst wenn ein Leiden vorliegt, welches durch seinen Sitz in der Lungenspitze von vornherein Verdacht erweckt, so kann die Unbrauchbarkeit doch nicht einzig und allein und nicht sofort hierauf begründet werden, da wir ja wissen, dass nicht sämmtliche Spitzenaffectionen zu Tuberculose führen. Die Feststellung der Tuberkelbacillen, anderen Falles eine gewisse Zeit — meist Wochen — ärztlicher Behandlung muss abgewartet werden, ehe man sieht, wie die Sache läuft.“ Was kann aber in dieser langen Beobachtungszeit, in welcher sich das Leiden zu einem ausgesprocheneren Stadium entwickelt, ein solcher Fall für Unheil stiften! Es ist zwar bestimmt, dass diese Kranken abgesondert von den übrigen untergebracht werden, aber ganz streng wird sich diese Maassregel bei solch langer Behandlungsdauer nich durchführen lassen, auch werden die Kranken mit dem grössten Theile des Personales in unbeschränkte Berührung kommen.

Alle solche Fälle würden sich auf Grund der probatorischen Tuberculininjection schneller aufklären und erledigen lassen. Man würde ohne Verzug feststellen können, ob ein Spitzenkatarrh tuberculöser Natur ist oder nicht, wozu nebenbei bemerkt sei, dass sich im Berliner Institut für Infectionskrankheiten 85·2 Procent aller Spitzenkatarrhe als tuberculös erwiesen, wie Beck[2] berichtete. Man würde so die Garnisonlazarethe vor den vielen Fällen von schwerer Phthise, die heute noch immer vorkommen, fast ganz bewahren können.

Als Beispiel möge noch folgender Fall Stricker's dienen:

„Ein Rekrut, welcher in anscheinender Gesundheit am 6. November 1891 eingestellt worden war, hustete am 12. Tage des Dienstes geringe Mengen Blut aus; fast täglich war späterhin bis in den folgenden Januar hinein der Auswurf mit Blut untermischt. Erst Ende Februar 1892 gelang es, Bacillen zu finden. Inzwischen hatten sich rechtsseitige Mittelohreiterung, Eiterung im Warzenfortsatz und im rechten Brustbein-Schlüsselbeingelenk, schliesslich kalte Abscesse an der rechten Schulter und in der Gegend des Schildknorpels ausgebildet. Der Kranke starb am 18. März 1892.“

Bei diesem Falle, bei dem die klinische Diagnose, allgemeine Tuberculose, unzweifelhaft war, dauerte es also über $^1/_4$ Jahr, ehe man den Bacillennachweis führen konnte, und so lange war der Kranke ein An-

[1] A. a. O.

[2] Beck, Ueber die diagnostische Bedeutung des Koch'schen Tuberculins. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 9.



steckungsherd für seine Umgebung und ein Gegenstand grosser Unkosten für den Staat gewesen.

Ist es also sicher, dass die Anwendung der Probe-Tuberculininjection klinisch von grossem Nutzen sein würde, so ist andererseits auch in administrativer Hinsicht der Werth dieser Methode nicht zu unterschätzen; vor allem würde sich das Verfahren bei der Entlassung Schwindsüchtiger erheblich abkürzen lassen, besonders hinsichtlich der oft sehr verwickelten Frage der Dienstbeschädigung. Körting[1] sagt, wenn er berichtet, dass die Tuberculose 16 pro mille aller Behandlungstage in der Armee erfordert: „Es ist also unzweifelhaft, dass noch eine verhältnissmässig grosse Zahl von Schwindsüchtigen nicht früh genug zur Entlassung kommt, um sie vor der weiteren Entwickelung ihres traurigen Leidens zu bewahren und Truppen wie Lazarethe von der durch mögliche Ansteckung nicht ungefährlichen Anwesenheit der Kranken baldmöglichst zu befreien.“

Es kann vorkommen, dass ein nachgewiesenermaassen Tuberculöser, dessen Entlassung ärztlicherseits sofort erfolgen könnte, noch 1, auch 2 Monate in Lazarethverpflegung behalten wird, bis die Frage, ob Dienstbeschädigung vorliegt, geregelt ist; eine Beurlaubung ist schon aus familiären Gründen nicht immer durchführbar. Nun gilt es, wie Körting[1] mittheilt, die dienstlichen Einflüsse bei der Entstehung des Leidens durch Verhandlungen, Zeugenvernehmungen, Berichte der Compagnie, gutachtliche Aeusserung des Truppenarztes klarzustellen. Das verzögert sich namentlich — sagt Körting — „wenn es sich um unbestimmbare Schädlichkeiten, wie Witterungseinflüsse handelt, und noch mehr, wenn erst die höhere Entscheidung darüber eingeholt werden muss, ob die angegebene Schädlichkeit als Dienstbeschädigung anzusehen ist oder nicht“. Weiter heisst es: „Wird schon hierdurch das Verfahren verzögert, so geschieht dies in noch höherem Grade, wenn erst bei dieser Gelegenheit Aussagen gemacht oder Dinge bekannt werden, deren Richtigstellung Correspondenzen mit der Ober-Ersatzcommission bezw. durch diese mit den Heimathsbehörden erfordert. Ist — häufig erst nach Wochen — alles klargelegt und die Dienstbeschädigung, wie es mit Recht fast immer geschieht, anerkannt, so können in dem Zustande des mittlerweile im Lazareth befindlichen Kranken Veränderungen eingetreten sein, welche das für die Ausstellung des Attestes nothwendige abschliessende Urtheil über die Erwerbsfähigkeit, Pflegebedürftigkeit, Civildienstfähigkeit u. s. w. auf Monate lang unmöglich machen. Nicht selten vereitelt dann Siechthum und Tod des Schwindsüchtigen die wohlmeinendsten Absichten, die hinsichtlich seiner Entlassung bestanden haben.“

[1] A. a. O.

Dass dieser verwickelte Dienstbetrieb nicht im Interesse der modernen Tuberculose-Hygiene liegt, wird Niemand bestreiten.[1]

Lühe[2] verlangte schon 1884, dass der Nachweis der Dienstbeschädigung in der Mehrzahl aller Fälle von Tuberculose als eo ipso erbracht gelten muss, und Körting verlangt auf Grund seiner Ausführungen allgemeine Anerkennung der Dienstbeschädigung bei allen Mannschaften, welche nach den ersten 6 Wochen ihrer Dienstzeit an Tuberculose erkranken, sofern nicht ein bestimmtes ausserdienstliches ursächliches Moment zu erweisen ist, wie z. B. Erkältung auf dem Tanzboden, Erkrankung auf Urlaub u. dergl.

Nun ist aber die Feststellung von ausserdienstlichen Ursachen besonders bei Erkältungen meistens sehr schwierig. Auch würden diese Feststellungen doch wieder die Angelegenheit oft nicht unerheblich verzögern.

Betrachten wir nun aber diese Frage vom Standpunkte der Probe-Tuberculininjection aus! Würde der Staat die Ausgehobenen gesetzlich verpflichten, sich bei der Einstellung einer diagnostischen Tuberculininjection zu unterziehen, also damit gewissermaassen garantiren, dass keine Tuberculösen eingestellt werden, so könnte er sich ohne Bedenken dazu entschliessen, bei jeder später festgestellten Erkrankung an Tuberculose Dienstbeschädigung unter allen Umständen als vorliegend anzuerkennen. Die Anzahl der Fälle würde sicher so gering sein, dass es praktisch gleichgültig wäre, ob vielleicht Einige darunter sind, die sich nicht beim Dienst, sondern auf dem Tanzboden inficirt haben, wenn man schon nicht von vornherein zugeben will, dass die sichere Feststellung solcher ausserdienstlicher Ursachen überhaupt unmöglich ist. Auf diese Weise würde sich bewirken lassen, dass die Verzögerung durch die Feststellung der Dienstbeschädigung bei der Entlassung Schwindsüchtiger vollständig in Wegfall käme, was andererseits wieder der allgemeinen Tuberculoseprophylaxe in der Armee erheblichen Nutzen bringen würde.

Wie wäre nun die Vornahme der probatorischen Tuberculininjection praktisch durchführbar? Ich denke mir den Hergang ungefähr so, dass die bei ihren Truppentheilen angelangten Rekruten in bestimmten Zeit-

[1] Dass auch weitere Kreise der Civilbevölkerung wieder in Mitleidenschaft gezogen werden, wenn jährlich so und soviel Hundert tuberculöser Männer aus dem Heere in ihre Familie zurückkehren, wird besonders in einer Arbeit über die Tuberculose im ital. Heere von de Renzi betont; vgl. das Referat in der *Zeitschrift für Tuberculose.* Bd. I. Nr. 1.

[2] Lühe, Bacillen und Kokken in ihrer Bedeutung für die Frage der Dienstbeschädigung. *Deutsche militär-ärztl. Zeitschrift.* 1884. S. 301. — Vgl. auch in demselben Jahrgang die Arbeit von Cammerer, Zur Frage der Dienstbeschädigung bei Pneumonie und Tuberculose.



räumen und bestimmter Anzahl zur Vornahme der Probeeinspritzungen commandirt werden und zwar könnten die Injectionen beim Truppentheil vorgenommen werden, nachdem 2 bis 3 Tage vorher bei den betreffenden Mannschaften die Temperatur regelmässig festgestellt und der Urin untersucht worden ist. Die für die Dauer dieser diagnostischen Tuberculinbehandlung, also etwa 6 Tage, völlig dienstfreien Leute messen unter Controle von Sanitätsmannschaften alle 2 Stunden die Körperwärme. Sobald dieselbe 37° um mehrere $^1/_{10}$ Grade überschreitet, werden die Betreffenden in's Garnisonlazareth aufgenommen, um nach Zurückgehen des Fiebers unverzüglich entlassen zu werden.[1]

In den bisherigen Ausführungen ist die ökonomische Seite dieser Frage nur flüchtig berührt worden. Zweifellos würden bei der obligatorischen Durchführung der probatorischen Tuberculininjection die Kosten, die dem Staate heute für Krankenverpflegung und Invalidenversorgung erwachsen, ganz erheblich geringer werden; wenn z. B. im Berichtsjahre 1889/90 1340 Mann an Lungentuberculose erkrankten und 77749 Behandlungstage erforderten — wie Körting berichtet —, so hat die Lazarethverpflegung dieser Kranken, den Tag zu 1 Mark gerechnet, 77749 Mark gekostet. Wenn nun von diesen Erkrankten, wie Schjerning annimmt, etwa die Hälfte, d. i. 670 Mann, schon bei der Einstellung latent tuberculös war, also auf probatorische Tuberculininjection reagirt hätte, wenn wir ferner für diese Injicirten eine Lazarethverpflegung von 3 Tagen annehmen, so hätten diese diagnostisch Injicirten einen Kostenaufwand von $3 \times 670 = 2010$ Mark erfordert; dann würden noch weitere 670 übrig bleiben, welche später erkranken, es kämen also — nach Maassgabe der oben wiedergegebenen Angabe Körting's — noch 38875 Behandlungstage gleich 38875 Mark dazu, d. h. es würde sich im Ganzen ein Kostenaufwand von 40885 Mark ergeben. Beträgt also schon diese Summe nur wenig mehr als die Hälfte der oben für heutige Verhältnisse aufgestellten, so würden sich in der praktischen Anwendung die erforderlichen Kosten noch ganz erheblich niedriger stellen. Denn einmal würde eine beträchtlich kleinere Anzahl Mannschaften während ihrer Dienstzeit erkranken, weil eine Hauptansteckungsquelle, nämlich die eingestellten Tuberculösen, wegfällt. Andererseits würde die Zahl der Behandlungstage ganz bedeutend geringer sein, da man, wie oben gezeigt wurde, auf Grund der diagnostischen Tuberculininjection viel früher als

[1] Ganz kürzlich hat Koch selbst in einem Vortrage im Informations-Cursus der Heilstätten-Chefärzte (October 1901) eine Beschreibung der diagnostischen Tuberculin-Anwendung gegeben. Vgl. Koch, Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwerthung dieser Agglutination. *Deusche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 48.

bisher die Erkrankung erkennen und die Erkrankten entlassen könnte und somit Lungenschwindsucht als klinisch zu behandelnde Krankheit in den Garnisonlazarethen kaum mehr vorkommen würde. Dass ferner bei der Durchführung der Tuberculindiagnose auch die Zahl der Invaliden eine beträchtliche Abnahme erfahren würde, bedarf kaum eines Hinweises. Es darf also wohl so viel als sicher gelten, dass sich bei der hier vorgeschlagenen Methode der Tuberculoseabwehr bedeutende Ersparnisse machen liessen. Und diese könnten dann wieder anderen Wohlfahrtseinrichtungen, z. B. dem Bau von Armeegenesungshäusern, zugewandt werden.

Das Resultat der vorliegenden Erörterungen möchte ich in folgenden Sätzen kurz zusammenfassen:

1. Durch die obligatorische Anwendung der Probe-Tuberculininjection kann die Einstellung latent Tuberculöser vermieden und das Vorkommen vorgeschrittener Schwindsucht in der Armee verhindert werden.

2. Diese Art der Tuberculoseabwehr in der Armee wäre gegenüber der heute üblichen mit bedeutenden Ersparnissen verbunden.

Schjerning sprach auf dem Berliner Tuberculose-Congress die Hoffnung aus, dass die Armee diejenige staatliche Institution sein wird, in der die Tuberculose zuerst verschwunden ist. Vielleicht könnte sich auf dem hier angedeuteten Wege die Erfüllung dieser Hoffnung in nicht allzu ferner Zeit erreichen lassen.

Zum Schluss spreche ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Dr. Weicker, auch an dieser Stelle für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei ihrer Anfertigung meinen sehr ergebenen Dank aus.



[Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien.]
(Vorstand: Prof. R. Paltauf.)

Untersuchungen über die Agglutination.

Von

Dr. **Philipp Eisenberg** und Dr. **Richard Volk.**

In den vorliegenden Untersuchungen suchten wir über das Wesen des Agglutinationsprocesses einige Aufschlüsse zu erlangen. Als wichtigste Errungenschaft der Arbeiten auf diesem Gebiete ist wohl die Erkenntniss zu bezeichnen, dass es sich dabei um eine specifische Bindung handelt. Schon Gruber spricht die Ansicht aus, dass „die Glabrificine (Agglutinine) bei der Einwirkung auf die Bakterien verbraucht (gebunden, zerstört?) werden". In einer zweiten Arbeit betont er ausdrücklich, „die Bedeutung der Zahl der Bakterien im Verhältniss zur angewandten Serummenge". Eine Andeutung in dieser Richtung macht auch Landsteiner. Auch Förster und Winterberg berichten, dass der Werth eines agglutininhaltigen Serums je nach der Dichte der zur Prüfung verwendeten Cultur verschieden gross scheint.

In den neueren Publicationen auf diesem Gebiete macht sich der Einfluss der Arbeiten Ehrlich's über die Haemolysine und der dabei mittelst der Absorptionsmethode gewonnenen Anschauungen geltend.

Bordet würdigt in seinen Arbeiten die bei der Agglutination erfolgende specifische Bindung und zeigt durch Absorptionsversuche die Specificität der auf verschiedene Bakterien wirkenden normalen Agglutinine desselben Serums. Nolf entwickelt ähnliche Anschauungen über die Hämagglutinine und versuchte mittelst quantitativer Absorptionsversuche ihre Bindungsgesetze zu formuliren. — Auf ähnlichen Principien basirend präcisirte Tobiesen die Rolle, die der Menge der agglutinirbaren

Substanz am Absorptionseffect zukommt. — Auch Joos und Bail bedienten sich bei ihren Untersuchungen über die Agglutination der Absorptionsmethode, indem sie von der specifischen Bindung des Agglutinins an die agglutinirbare Substanz ausgingen, eine Anschauungsweise, die auch von Ehrlich, sowie Myers in letzter Zeit klar dargethan wurde.

Andererseits untersuchte Radziewsky mit Hilfe der Absorptionsmethode die Bindung des Agglutinins durch die Filtrate, eine Frage, die auch von Kraus sowie von Pick einer eingehenden Prüfung unterzogen wurde.

Bei unseren Untersuchungen wurde die Absorptionsmethode, die sich beim Studium der Immunitätsfragen so fruchtbringend erwiesen hat, in ausgiebigster Weise herangezogen, und dabei die quantitativen Verhältnisse eingehender berücksichtigt, als dies bisher zu geschehen pflegte, ein Punkt, der, wie sich aus Folgendem zeigen wird, für das Studium dieser Fragen von grösster Bedeutung ist. Sodann wurde dem Beispiele Ehrlich's und Behring's folgend der Einfluss mancher chemischer und physikalischer Factoren mit Heranziehung der Absorptionsmethode geprüft, wodurch manche Aufklärungen über die Natur der an der Reaction betheiligten Körper gewonnen werden konnten.

I. Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Agglutinin und agglutinirbarer Substanz.

Um über das Wesen der Reaction näheren Aufschluss zu bekommen, war es zunächst nothwendig, die Bindungsverhältnisse der dabei in Action tretenden Substanzen kennen zu lernen. Wenn wir von der Rolle der Salze vorläufig absehen, so ist es einerseits das Agglutinin, die wirksame Substanz im Serum, andererseits die bindende Substanz in den Bakterien, die wir mit Nicolle und Winterberg als agglutinirbare Substanz bezeichnen wollen, die dabei in Betracht kommen.

Als Einheitsmaas der agglutinirbaren Substanz diente uns eine willkürlich angenommene, sogenannte „einfache Aufschwemmung“, d. i. die Aufschwemmung eines Agarröhrchens in 30 ccm Flüssigkeit. Sie wurde in der Weise hergestellt, dass das Agarröhrchen in 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und diese Aufschwemmung dann durch Zugabe der jeweiligen Serumconcentration auf das doppelte Volumen gebracht wurde. Die dieser Methode anhaftenden Mängel suchten wir dadurch auszuschalten, dass wir Agarröhrchen von annähernd gleicher Oberfläche verwendeten, und dass die Aufschwemmung stets aus 10 bis 15 Röhrchen in der entsprechenden Flüssigkeitsmenge bereitet wurde, wodurch



die Differenzen der einzelnen Röhrchen sich ausgleichen konnten. Andererseits zeigte die Constanz der Befunde in den diversen Versuchsreihen, dass der etwa bleibende Fehler nicht in Betracht kommt.

Als Einheit des Agglutinins bezeichnen wir jene geringste Menge der activen Serumsubstanz, welche gerade hinreicht, 1 ccm der oben erwähnten einfachen Aufschwemmung innerhalb 24h zur unvollkommenen Agglutination zu bringen, d. h. zur Bildung eines deutlichen, scharf abgegrenzten Niederschlages mit leicht getrübter darüber stehender Flüssigkeit.

Um das quantitative Gesetz der Bindung zu ergründen, schien es geboten, bei gleichbleibender Menge des einen Factors (agglutinirbare Substanz) die Menge des anderen (Agglutinin) zu variiren. Es wurde also in einer Versuchsreihe eine constante Menge agglutinirbarer Substanz mit abfallenden Mengen Agglutinins versetzt, die Röhrchen 2h bei 37°, hierauf bis 24h bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann nach Ehrlich's Vorgang die geklärte obere Flüssigkeit abpipettirt und auf ihren Agglutinationswerth geprüft. Die Differenz zwischen der ursprünglich zugegebenen und der restlichen Agglutininmenge gab uns die absolute Menge des absorbirten Agglutinins, das Verhältniss der absorbirten zur zugegebenen den relativen Grad der Absorption an, den wir als Absorptionscoëfficienten bezeichnen werden.

Das von uns zunächst zum Versuche verwendete Serum (Typhusserum vom Pferd Zoroaster, das wir Zoroaster-Serum I benennen wollen) hatte einen Werth von 20000 Ag.-E. Von diesem Serum wurden mit der einfachen Aufschwemmung folgende Verdünnungen aufgestellt: $^1/_1$, $^1/_2$, $^1/_{10}$, $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{300}$, $^1/_{500}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{10000}$; um die Serumconcentration $^1/_1$ zu erhalten, wurde 1 Agarröhrchen in 30 ccm Serum aufgeschwemmt. Die Resultate dieses Absorptionsversuches sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

Tabelle I.

Absorptionsverhältnisse des Zor.-Ser. I. Ag.-W. = 20 000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Dargereichte Agglutininmenge in Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{10000}$	2	2	$^{20}/_{20}$
$^1/_{1000}$	20	20	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	40	40	$^{20}/_{20}$
$^1/_{300}$	67	67	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	200	180	$^{18}/_{20}$
$^1/_{50}$	400	340	$^{17}/_{20}$
$^1/_{10}$	2000	1500	$^{15}/_{20}$
$^1/_{2}$	10000	6500	$^{13}/_{20}$
$^1/_{1}$	20000	11000	$^{11}/_{20}$



Zur Erläuterung der Tabelle diene folgendes Beispiel: In dem Röhrchen mit der Serum-Verdünnung $^1/_2$ enthielt jeder Cubikcentimeter 10000 Ag.-E., die obere Flüssigkeit in 1 ccm 3500 Ag.-E.; es hatten sonach die Bakterien 6500 Ag.-E. absorbirt, d. h. von 1 Ag.-E. $^{6500}/_{10000} = ^{13}/_{20}$.

Aus der Betrachtung der Tabelle ergeben sich folgende Schlüsse: Die absolute Absorption des Agglutinins steigt bei gleichbleibender Menge der agglutinirbaren Substanz mit der dargereichten Agglutininmenge, in diesem Falle von 1 bis 11000 Ag.-E. Die Bakterien sind also im Stande, ein grosses Multiplum derjenigen Agglutininmenge aufzunehmen, welche zu ihrer Agglutination nothwendig ist. Anders verhält sich der relative Absorptionsgrad, der im Absorptionscoëfficienten zum Ausdruck kommt; bis zu einer gewissen Serum-Concentration, in unserem Falle bis $^1/_{300}$, wird alles dargereichte Agglutinin absorbirt, darüber hinaus bleibt ein gewisser Rest an Agglutinin in der oberen Flüssigkeit zurück, und zwar wird mit steigender Concentration vom Agglutinin verhältnissmässig immer weniger gebunden.

Die Prüfung eines Zoroaster-Serums von einem anderen Aderlass (Zor.-Ser. II) mit dem Werthe von 15000 Ag.-E. ergab ähnliche Absorptionsverhältnisse.

Tabelle II.

Absorptionsverhältnisse des Zor.-Ser. II. Ag.-W. = 15000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{5000}$	3	3	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	30	30	$^{20}/_{20}$
$^1/_{150}$	100	93	$^{18.5}/_{20}$
$^1/_{50}$	300	276	$^{18.5}/_{20}$
$^1/_5$	3000	2000	$^{13}/_{20}$
$^1/_1$	15000	8000	$^{11}/_{20}$

Es ergaben sich nun zwei Fragen: Erstens ob die 11000 Ag.-E. (siehe Tab. I) thatsächlich die maximale Capacität der agglutinirbaren Substanz für Agglutinin darstellen oder ob sie sich bei Darreichung einer grösseren Agglutininmenge noch grösser zeigen würde. — Zweitens musste man sich fragen, ob die Absorptionsverhältnisse eines gewissen Serums mit seiner Werthigkeit im Zusammenhang stehen, d. h. ob man differente Absorptionsverhältnisse bei Darreichung gleicher Agglutininmengen in Verdünnungen verschiedenwerthiger Sera bekommt. Zur Beantwortung dieser Fragen wurde ein Absorptionsversuch mit dem Serum desselben



Pferdes, doch mit einem Agglutininwerth von 45000 Ag.-E. aufgestellt. Tabelle III giebt die Resultate dieses Versuches.

Tabelle III.

Absorptionsverhältnisse des Zor.-Ser. III. Ag.-W. = 45000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/20000	2	2	20/20
1/2000	22	22	20/20
1/1000	45	45	20/20
1/600	75	75	20/20
1/500	90	89	ca. 20/20
1/200	225	210	19/20
1/100	450	400	18/20
1/20	2250	1650	15/20
1/4	11250	6750	12/20
1/2	22500	12500	11/20
1/1	45000	22500	10/20

Die Ergebnisse dieser Tabelle lehren uns, dass auch bei diesem höherwerthigen Serum die Absorptionsverhältnisse sich ebenso gestalten wie beim Zor.-Ser. I., indem bei steigender Serumconcentration die absolute Absorption steigt, die relative dagegen sinkt. Es zeigt sich ferner, dass bei 11000 Ag.-E. die maximale Capacität noch nicht erreicht ist, und es dürfte wohl der Schluss erlaubt sein, dass sie mit weiterer Zunahme der Werthigkeit des Serums einer weiteren Steigerung über 22000 Ag.-E. (s. Tab. III) fähig ist. Wenn wir nun die Absorptionsverhältnisse der drei verschiedenwerthigen Zor.-Sera mit einander vergleichen, so sehen wir, dass bei Zugabe gleicher Agglutininmengen (z. B. Zor.-Ser. I $^1/_{100}$ und Zor.-Ser. III $^1/_{200}$) die Absorptionsverhältnisse sich fast identisch gestalten, dass also in den bei unseren Versuchen in Betracht kommenden Grenzen (15000 bis 45000 Ag.-E.) ein Einfluss der Werthigkeit des Serums auf die Grösse der Absorption wohl nicht besteht.

Ueber die Ergebnisse der Untersuchung zweier abgeschwächter Typhussera von demselben Pferde wollen wir in anderem Zusammenhange weiter unten ausführlich berichten.

Selbstverständlich gelten die oben angeführten Proportionen vor der Hand nur für das Serum dieses Pferdes in den gegebenen Grenzen und für den verwendeten Typhusstamm. Thatsächlich ergab die Untersuchung des Serums von einem anderen Pferde (Egbert), das drei subcutane Injectionen von abgetödteten Typhusculturen bekommen hatte, abweichende Resultate, die in folgender Tabelle wiedergegeben sind:



Tabelle IV.

Absorptionsverhältnisse des Egbert-Serums (Ag.-W. = 320 Ag.-E.).

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/100	3	3	20/20
1/50	6	6	20/20
1/20	16	15	19/20
1/10	32	28	17.5/20
1/2	160	100	12.5/20
1/1	320	170	ca. 10/20

Zwei Typhussera von einer Ziege und einem Kaninchen, beide von einem Werth von 1000 Ag.-E., ergaben wieder andere Absorptionsbilder, wie aus Tabelle V und VI zu ersehen ist.

Tabelle V.

Absorptionsverhältnisse des Typhus-Ziegenserums (Ag.-W. = 1000 Ag.-E.).

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/1000	1	1	20/20
1/100	10	9	18/20
1/50	20	18	18/20
1/10	100	60	12/20
1/2	500	250	10/20

Tabelle VI.

Absorptionsverhältnisse des Typhus-Kaninchenserums (Ag.-W. = 1000 Ag.-E.).

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/1000	1	1	20/20
1/100	10	10	20/20
1/50	20	16	16/20
1/10	100	60	12/20
1/2	500	250	10/20

Nach diesen Resultaten wird es natürlich erscheinen, dass die Absorption eines Choleraserums von 20000 Ag.-E. durch Cholerabacillen in ähnlicher Versuchsanordnung wie für das Typhusserum beschrieben wurde, wieder ein modificirtes Bild giebt:



Tabelle VII.
Absorptionsverhältnisse des Choleraserums (Diana)
(Ag.-W. = 20000 Ag.-E.).

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/10000	2	2	20/20
1/1000	20	20	20/20
1/500	40	38	19/20
1/300	67	60	18/20
1/100	200	120	12/20 [1]
1/10	2000	1300	13/20
1/2	11000	6500	12/20
1/1	20000	10000	10/20

Trotz der Verschiedenheit in den Absorptionsbildern bleibt das allgemeine Gesetz, dass mit höherer Concentration die absolute Absorption steigt, der Absorptionscoëfficient sinkt, bestehen.

Es war nun weiter von Interesse, auch die Absorptionsverhältnisse von normalen Agglutininen festzustellen. Auch hier liessen sich grosse Verschiedenheiten nachweisen. Ein Serum, das Cholerabacillen in Verdünnungen bis 1:20 agglutinirte, zeigte folgende Absorptionswerthe:

Tabelle VIII.
Absorptionsverhältnisse des Zor.-Serums auf Cholera (Ag.-W. = 20 Ag.-E.).

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/20	1	1	20/20
1/10	2	2	20/20
1/5	4	4	20/20
1/2	10	9	18/20
1/1	20	19	19/20

Ein ähnliches Verhalten zeigte das Serum eines anderen Pferdes auf Cholera geprüft. Dagegen zeigte eine Reihe von Seris, ein Pferde- und zwei Ziegensera, die auf Typhus geprüft wurden, ein ganz differentes Bild, indem trotz steigender Serumconcentration immer nur eine Agglutinineinheit gebunden wurde.

Aus all' diesen verschiedenen Absorptionsbildern geht hervor, dass sich die Bindungsverhältnisse je nach den in Action tretenden Factoren ändern, und dass somit diese Factoren, wenn auch einander nahe stehend, sich in ihrer biologischen Reaction als chemisch nicht ganz identische



[1] Die Incongruenz dieser Ziffer ist wohl auf einen Versuchsfehler zurückzuführen.

Körper manifestiren, seien es nun Immunagglutinine, die auf verschiedene Bakterienarten eingestellt sind, oder auch auf eine Species von Bakterien eingestellte Agglutinine von verschiedenen Thieren, oder auch differente Agglutinine der normalen Sera, seien es nun verschiedene Bakterienarten oder vielleicht gar schon verschiedene Stämme derselben Bakterienart. Besonders scharf hebt sich das Verhalten der normalen Agglutinine gegenüber dem der Immunagglutinine hervor, speciell der an zweiter Stelle beschriebene Typus.

Es kam nun darauf an, die Rolle der agglutinirbaren Substanz in derselben Weise näher zu studiren, d. h. auf die gleiche Serumverdünnung verschiedene Bakterienmengen wirken zu lassen. Schon Gruber, Förster, Winterberg und Tobiesen hatten auf diesen Factor hingewiesen, indem sie zeigten, dass der Agglutinationswerth eines Serums desto höher erscheint, je dünner die zur Prüfung verwendete Bakterienaufschwemmung ist, d. h. dass bei einer geringeren Bakterienmenge eine geringere Agglutininmenge hinreicht, um den gleichen Agglutinationseffect zu erzielen. Da jedoch die quantitativen Verhältnisse in diesen Angaben in unzulänglicher Weise berücksichtigt waren, musste diese Frage einem eingehenden Studium unterworfen werden. Es zeigte sich dabei, dass bei Steigerung der Menge der agglutinirbaren Substanz die Zunahme der Absorption nicht in einfachen Proportionen erfolgt, so etwa dass eine doppelte Bakterienmenge zweimal so viel Agglutinin aufnehmen würde als die einfache, sondern, dass einer relativ grossen Vermehrung der Bakterienmenge nur eine geringe Steigerung der Absorption entspricht.

Um eine Vermehrung der Bakterienmenge ohne Beeinflussung des Volumens, die eine Veränderung der Serumconcentration zur Folge hätte, herbeizuführen, wurden dichtere Aufschwemmungen hergestellt, die wir der Kürze halber zweifache, dreifache u. s. w. Aufschwemmungen nennen wollen. Es wurden also zwei, drei u. s. w. Agarröhrchen in 30^{ccm} Flüssigkeit aufgeschwemmt. Da beim Zor.-Ser. I in der Concentration $^1/_1$ bei Verwendung einfacher Aufschwemmung $^{11}/_{20}$ des Agglutinins absorbirt werden, so müsste man, einfache Proportionen vorausgesetzt, erwarten, dass schon die zweifache Aufschwemmung genügen müsste, das Serum vollständig zu erschöpfen. Das Experiment zeigt jedoch, dass bei Verwendung 6facher Aufschwemmung nur 13000 Ag.-E., bei 10facher Aufschwemmung 15000 Ag.-E. absorbiert werden. Ein genaueres Eindringen in diese Frage liess auch die Gründe dieses unerwarteten Verhaltens erkennen. Wenn wir z. B. das Serum in der Concentration $^1/_1$ auf die einfache Aufschwemmung einwirken lassen, so müssen wir annehmen, dass in einer Volumseinheit einer gegebenen Anzahl von Molekülen der agglutinirbaren Substanz (*s*) eine gewisse Zahl von Molekülen des Agglutinins (*a*)



gegenüber steht, und dass es das Verhältniss dieser Zahlen $\left(\frac{a}{s}\right)$ ist, welches den Absorptionseffect bestimmt. Wenn nun bei Verwendung der 10fachen Aufschwemmung in der Volumseinheit gleich viel Agglutininmoleküle *(a)* der 10 Mal grösseren Menge der Moleküle der agglutinirbaren Substanz ($10\,s$) gegenüber stehen, ändert sich das Verhältniss zu $\frac{a}{10\,s}$, d. h. es kommt nun in Folge der, wenn man sie so nennen darf, Concurrenz der agglutinirbaren Substanz um das Agglutinin auf die Einheit dieser Substanz s der 10. Theil, d. i. $\frac{a}{10}$ des Agglutinins. Es resultirt daraus das Verhältniss, als ob jedem s das Agglutinin in der Concentration $\frac{a}{10}$ gegenüberstände. Aus dieser Erwägung geht hervor, dass nicht das 10fache Multiplum des Agglutinins absorbirt werden kann, sondern dass in Folge der relativen Verdünnung des Agglutinins nur der Absorptionscoëfficient von $^1/_1 = {}^{11}/_{20}$ in den von $^1/_{10} = {}^{15}/_{20}$ umgewandelt wird. Es ist also nicht die absolute Menge der beiden reagirenden Substanzen, sondern ihre relative Concentration, welche den Absorptionseffect bestimmt.

Mit diesem Raisonnement stimmen nun die oben mitgetheilten Befunde vollkommen. Es werden thatsächlich bei der Serumconcentration $^1/_1$ bei 6facher Aufschwemmung $^{13}/_{20}$, bei 10facher $^{15}/_{20}$ absorbirt, Verhältnisse, die wir bei Verwendung einfacher Aufschwemmung bei Serumverdünnungen $^1/_6$ bezw. $^1/_{10}$ gefunden haben.

Um nun diese Auffassung weiter zu bekräftigen, wurde eine Reihe von Combinationen aufgestellt und auf die Uebereinstimmung mit dem postulirten Gesetz geprüft. Nachdem beim Zor.-Ser. I vollständige Absorption der dargereichten Agglutininmenge bei Ser.-Verd. $^1/_{300}$ eintritt, musste erwartet werden, dass sie ebenso eintreten wird bei Ser.-Verd. = $^1/_{50}$ und 6facher Aufschwemmung, sowie Ser.-Verd. $^1/_{10}$ und 30facher Aufschwemmung, was auch thatsächlich der Fall war. Beim Zor.-Serum III tritt vollständige Absorption bei $^1/_{600}$ bei einfacher Aufschwemmung, ebenso aber bei Ser.-Verd. $^1/_{100}$ und 6facher Aufschwemmung, $^1/_{200}$ und 3facher Aufschwemmung. Zur Controle aufgestellte Proben mit Ser.-Verd. $^1/_{100}$ und 4facher und 5facher Aufschwemmung, ebenso $^1/_{200}$ und 2facher Aufschwemmung ergaben grössere oder geringere Reste von Agglutinin in der oberen Flüssigkeit.

Nachdem die Richtigkeit unserer Annahme bewiesen war, mussten wir vorraussetzen, dass bei Anwendung dünnerer Aufschwemmungen als der einfachen eine Aenderung der Absorptionsverhältnisse im umgekehrten Sinne eintreten wird und zwar eine relative Concentration des Agglutinins, indem nunmehr auf ein Molekül des Agglutinins *(a)* der 10. Theil $\left(\frac{s}{10}\right)$



Moleküle agglutinirbarer Substanz kommt oder auf 10 *a* 1 *s*. In diesem Falle muss also der Absorptionscoëfficient geringer werden, und zwar entsprechend der angewandten Verdünnung der agglutinirbaren Substanz. Eine Versuchsreihe, in der $^1/_5$ fache Aufschwemmung und verschiedene Serumconcentrationen auf einander einwirkten, bestätigte diese Annahme.

Tabelle IX.

Absorptionsverhältnisse des Zor.-Serums III bei $^1/_5$ facher Aufschwemmung.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient	Entspricht bei 1 facher Aufschwemmung der Ser.-Verd.
$^1/_{3000}$	15	15	$^{20}/_{20}$	$^1/_{600}$
$^1/_{1000}$	45	44	$^{19.5}/_{20}$	$^1/_{200}$
$^1/_{600}$	75	67	ca. $^{18}/_{20}$	$^1/_{100}$
$^1/_{100}$	450	330	$^{15}/_{20}$	$^1/_{20}$
$^1/_{10}$	4500	2500	$^{11}/_{20}$	$^1/_2$

Fasst man somit die relative Bindungsgrösse, die sich im Absorptions-Coëfficienten ausdrückt, als das Maass der stattgehabten Verbindung von Agglutinin und agglutinirbarer Substanz auf, so muss, um dieselbe unverändert — denselben Absorptions-Coëfficienten zu erhalten — bei Vermehrung der agglutinirbaren Substanz eine höhere Concentration des Agglutinins einwirken, während bei Verminderung der agglutinirbaren Substanz eine entsprechende Verdünnung des Agglutinins wieder dieselbe relative Bindungsgrösse ergeben wird.

In weiterer Verfolgung dieser Auffassung legten wir uns die Frage vor, ob es gelingen würde, aus einem unverdünnten Immunserum das Agglutinin vollständig za absorbiren. Der Versuch, dies direct durch Eintragen einer grossen Bakterienmenge ins Serum zu erreichen, erwies sich nach unseren theoretischen Vorrausetzungen als unausführbar. Denn da beim-Zor. Ser. III die vollkommene Absorption bei Verwendung einfacher Aufschwemmung erst bei Ser.-Verd. $^1/_{600}$ erfolgt, müsste man nach den vorstehenden Berechnungen eine 600 fache Aufschwemmung herstellen, um unverdünntes Serum vollkommen zu absorbiren, d. i. man müsste in 1 ^{ccm} Serum 20 Agarröhrchen aufschwemmen (= 600 Röhrchen in 30 ^{ccm} Serum), eine praktisch undurchführbare Aufgabe.

Doch gelang es auf einem anderen Wege vollkommene Absorption zu erzielen, und zwar durch successive Absorption des Agglutinins. Wenn man 1 Agarröhrchen in 30 ^{ccm} Serum aufschwemmt, so bleiben nach erfolgter Absorption nur mehr 22500 Ag.-E. statt 45000 in 1 ^{ccm}. Wird nun dieses Serum von den Bakterien decantirt und darin neuerdings ein Röhrchen aufgeschwemmt, so treffen die frischen Bakterien ein Serum von halbem Werthe entsprechend einer Serum-Verdünnung $^1/_2$, die Ab-



sorption wird eine ausgiebigere und zwar nach dem Coëfficienten $^{11}/_{20}$ statt $^{10}/_{20}$ bei $^{1}/_{1}$; von den restlichen 22500 Ag.-E. pro 1 ccm bleiben in der II. Passage nach der Absorption 10000 Ag.-E., das Serum entspricht einer Verdünnung $^{1}/_{4}$. Wenn man auf diese Weise succesive fortschreitet, so erreicht man in der Reihe der Passagen den Punkt, wo das Serum in seinem Agglutiningehalte auf $^{1}/_{600}$ oder darunter gesunken ist, und wo nunmehr vollkommene Absorption eintritt, der Agglutiningehalt des Serums erschöpft erscheint. Für das Zor.-Ser. III, mit dem wir den diesbezüglichen Versuch anstellten, lässt sich dieser Punkt nach folgendem Schema berechnen:

Tabelle X.

Successiver Absorptions-Versuch des Zor.-Serums III.

Passage	Absorptions-Coëfficient	Restliches Agglutinin in Ag.-E.	Resultirende Agglut.-Verdünnung
I	$^{10}/_{20}$	22500	$^{1}/_{2}$
II	$^{11}/_{20}$	10000	$^{1}/_{4}$
III	$^{12}/_{20}$	4000	$^{1}/_{10}$
IV	$^{14}/_{20}$	1200	$^{1}/_{40}$
V	$^{16}/_{20}$	240	$^{1}/_{200}$
VI	$^{19}/_{20}$	12	$^{1}/_{4000}$
VII	$^{20}/_{20}$	—	—

Thatsächlich bestätigte der Versuch diese Berechnung, indem bei der VII. Passage nur mehr Spur von Agglutination eintrat, und die obere Flüssigkeit bei der VIII. Passage sich als agglutininfrei erwies.

Einige vorläufige Versuche über den Einfluss variirender Quantitäten der agglutinirbaren Substanz auf die Absorption normaler Agglutinine lassen ein entsprechendes Verhalten wie bei Immunagglutininen muthmaassen.

Aus allen oben angeführten Versuchen geht hervor, dass die Menge der agglutinirbaren Substanz einen relativ geringen Einfluss auf die Höhe der Absorption ausübt; daraus folgt ferner, dass die agglutinirbare Substanz die Tendenz hat, sich mit Agglutinin zu übersättigen, da bei $^{1}/_{5}$ facher Aufschwemmung ein unbedeutend geringerer Absorptionseffect erzielt wird, als bei einfacher Aufschwemmung bei derselben Serumconcentration, so zum Beispiel bei Zor.-Ser. III $^{1}/_{100}$ bei $^{1}/_{5}$ facher Aufschwemmung 330 Ag.-E., bei einfacher Aufschwemmung 400 Ag.-E.

Alle bisher berichteten Versuche gaben uns zunächst nur Aufschluss über das Schicksal der einen Componente, des Agglutinins. Es war nun für die Erkenntniss der Reaction von grösster Wichtigkeit, auch die andere Componente einer derartigen Analyse zu unterwerfen. Man musste analog der Werthbestimmung des freien Agglutinins, das als unausgeglichener



Rest in der oberen Flüssigkeit übrig bleibt, versuchen, eine derartige Werthbestimmung auch für die freie agglutinirbare Substanz aufzustellen.

Die nächstliegende, an einfache chemische Bindungsverhältnisse anlehnende Annahme, dass die agglutinirbare Substanz eine absolut constante Capacität für das Agglutinin besitzt, wird schon durch die oben mitgetheilten Versuche widerlegt. Würde diese Capacität, um beim Zor.-Ser. III zu bleiben 23000 Ag.-E. betragen, so müssten bei allen Serum-Verdünnungen von $^1/_2$ hinunter sämmtliche dargereichte Agglutinineinheiten absorbirt werden, was durchaus nicht zutrifft. Man könnte nun annehmen, dass es nur eine relative Capacität gebe, d. h. dass für jede bestimmte Serumconcentration eine entsprechende Capacität der agglutinirbaren Substanz bestehe. Zur Beantwortung dieser Frage wurde folgende Versuchsanordnung gewählt: Von den durch eine bestimmte Serumconcentration agglutinirten Bakterien wird die obere Flüssigkeit abpipettirt, die Bakterien werden zur Entfernung alles etwa locker anhaftenden Agglutinins gewaschen, sodann wird durch Zusatz einer entsprechenden Menge phys. Kochsalzlösung eine einfache Aufschwemmung wieder hergestellt und und abgestufte Serumconcentrationen zugesetzt. War die agglutinirbare Substanz vollkommen besetzt, so durfte vom frisch zugesetzten Agglutinin nichts mehr aufgenommen werden; war jedoch ein Theil davon noch frei, so konnte vom frisch zugegebenen Serum Absorption eintreten.

Tabelle XI. (Zor.-Serum I.)

Ursprünglich zugegebene Ser.-Conc.	Nachträglich zugegebene Serumconcentration					
	$^1/_2$	$^1/_{10}$	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$
$^1/_1$	5000	1000	200	100	ø Abgabe	ø Abgabe
$^1/_{300}$	5000	1200	240	150	18	ø
$^1/_{500}$	6000	1500	320	180	20	2

Aus obiger Tabelle geht hervor, dass Bakterien, die bereits Agglutinin aufgenommen haben, noch weiteres aufnehmen können und zwar nicht nur bei Zugabe derselben Serumconcentration, in der sie ursprünglich waren, sondern auch einer niedrigeren. Es muss jedoch bemerkt werden, dass diese secundäre Aufnahme von Agglutinin geringer ist, als die normaler Bakterien in derselben Serumconcentration und zwar ceteris paribus desto geringer je höher die ursprüngliche Serumconcentration war und je niedriger die nachträglich zugegebene ist. Bakterien, auf welche hohe Serumconcentrationen eingewirkt haben, nehmen von den nachträglich zugesetzten niedrigsten Serumconcentrationen nicht nur nichts auf, sondern geben sogar noch Agglutinin an die umgebende Flüssigkeit ab. Es folgt

daraus, dass es auch nicht einmal eine relativ constante Capacität der agglutinirbaren Substanz in oben ausgeführtem Sinne giebt, sondern dass sich die agglutinirbare Substanz in hohem Grade mit Agglutinin übersättigen kann, worauf auch schon andere Versuche hingewiesen haben. Ob eine vollkommene Sättigung der agglutinirbaren Substanz durch Agglutinine überhaupt möglich ist, darüber müsste erst eine eigene Untersuchungsreihe Aufschluss geben.

Dass die Berücksichtigung dieser Verhältnisse von grösster Wichtigkeit ist, zeigen die Arbeiten von Rehns, sowie von Nicolle und Trénel. Diese Autoren injicirten Kaninchen und Meerschweinchen agglutinirte Bakterien und erzielten dadurch gleich hohe specifische Agglutininwerthe im Serum wie bei Injection nicht agglutinirter Bakterien, trotzdem bei Voraussetzung einer vollständigen Neutralisirung der agglutinirbaren Substanz durch das Agglutinin jede Reaction hätte ausbleiben müssen. Die Autoren unterliessen aber, sich auch zu vergewissern, ob diese Neutralisation thatsächlich eingetreten ist, indem sie meinten, diese Forderung durch Zugabe eines Multiplums der zur Agglutination nothwendigen minimalen Agglutininmenge erfüllt zu haben. Nun halten wir es nach unseren Versuchen für unwahrscheinlich, dass die angewandten Agglutininmengen (schätzungsweise bei Rehns 1000 Ag.-E., bei Nicolle und Trénel 170 Ag.-E. pro Einheit der agglutinirbaren Substanz) dazu ausgereicht haben. Wir müssen also sowohl die mangelhafte Neutralisirung, als auch möglicher Weise mit Nicolle und Trénel eine etwaige Spaltung der Verbindung im Thierkörper für den Ausfall der Versuche verantwortlich machen.

Auch gegen die in neuester Zeit publicirten Versuche von Neisser und Lubowski lassen sich dieselben Einwände machen. Ebenso sind die Versuche von Sachs, der im Gegensatz zu v. Dungern durch Injection von Immunkörper beladenen Erythrocyten Hämolysinproduction erzielen konnte, wohl von demselben Standpunkte zu betrachten, indem die Gegenwart von freiem Immunkörper in der oberen Flüssigkeit noch nicht die vollständige Sättigung der Erythrocyten mit Immunkörper beweist, wie aus den weiter unten zu besprechenden Angaben Ehrlich's zu ersehen ist.

Um die Bindung zwischen agglutinirbarer Substanz und Agglutinin näher zu charakterisiren, war es von Interesse, ihren zeitlichen Verlauf, sowie den Einfluss, den die Temperatur darauf übt, kennen zu lernen. Dabei zeigte es sich, dass bereits nach 5′ bei 37°, zu einer Zeit, wo die ersten wahrnehmbaren Flocken erscheinen, die Bindung bereits ihr Maximum erreicht hat. Auch die Temperatur scheint keinen besonderen Einfluss auf die Bindung zu haben, indem Röhrchen, die 24^h im Eiskasten standen, einen kaum merkbaren Unterschied in Bezug auf die

Bindung gegenüber Röhrchen, die 24^h bei 37^0 gehalten wurden, ergaben. Auch der zeitliche Verlauf der Bindung bei dieser Temperatur scheint von dem bei 37^0 kaum abzuweichen, nachdem die Absorptionsverhältnisse nach 5′ und 2^h bei 0^0 fast identische mit den bei 37^0 sind. Die agglutinirbare Substanz scheint demnach zum Agglutinin eine maximale Verwandtschaft zu haben, welche schon in kürzester Zeit und selbst bei Temperaturen, die wenig über 0^0 hinausgehen, zum Ausdruck kommt. Es folgt ferner aus diesen Versuchen, dass der von verschiedenen Untersuchern festgestellte Einfluss der Temperatur auf Verlauf und Vollkommenheit der Reaction fast ausschliesslich auf die Beeinflussung des physikalischen Momentes zurückzuführen ist. Wenn wir auch Myers, der diesen Punkt schon hervorgehoben hat, darin Recht geben müssen, so können wir ihm doch nicht in der Hinsicht zustimmen, dass er auch eine Begünstigung der chemischen Bindung durch höhere Temperaturen annimmt.

Es konnte weiter nachgewiesen werden, dass vorsichtig bei 58^0 abgetödtete Culturen denselben Bindungsgesetzen folgen wie lebende Bakterien.

Wir kommen nun zur wichtigsten und schwierigsten Frage: Welcher Art ist die Bindung? Wenn wir die bekannten Reactionen bei anderen Immunkörpern zum Vergleich heranziehen, so müssen wir zunächst constatiren, dass die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin, die bisher bestbekannten und am eingehendsten studirten, mit den unserigen nicht in Analogie zu bringen sind. Die einfachen Proportionen, in denen diese Bindung vor sich geht, der begünstigende Einfluss der Temperatur und des Concentrationsgrades der beiden Substanzen bieten hinreichende Unterschiede gegenüber der Bindung von Agglutinin und agglutinirbarer Substanz.

Das Charakteristische an letzterer Bindung bildet wohl die Fähigkeit der agglutinirbaren Substanz, sich mit Agglutinin zu übersättigen. Diese Fähigkeit tritt am deutlichsten zu Tage in einem Versuche, den wir in Anlehnung an einen bekannten Versuch Bordet's anstellten. Der Versuch Bordet's, der die Analogie der Bindung des Immunkörpers an die Erythrocyten mit der Fixation von Farbstoffen demonstriren soll, besteht darin, dass einerseits zur einfachen complet lösenden Menge Immunhämolysins die entsprechende Menge Erythrocyten zugegeben wird, andererseits dieselbe Menge in fünf Fractionen nacheinander. Es zeigt sich nun, dass im ersten Falle die ganze Blutmenge gelöst wird, während im zweiten Falle nur die Lösung der ersten zwei Fractionen eintritt, die letzten aber ungelöst bleiben, nachdem die ersten alles disponible Hämolysin an sich gerissen haben. In analoger Weise gaben wir zu einer bestimmten Agglutininmenge (Ser.-Verd. $^1/_{1000}$) einerseits auf einmal 120^{ccm} einfache Aufschwemmung, wobei vollkommene Agglutination erfolgte, an-



dererseits nach einander 4×30 ccm einfacher Aufschwemmung; nur die ersten zwei Fractionen wurden noch vollkommen agglutinirt, die dritte nur unvollkommen, die vierte gar nicht. Wir wollen keineswegs daraus mit Bordet schliessen, dass es sich bei dieser Art von Bindung um eine adsorptive Oberflächenwirkung seitens der Bakterien analog dem Färbungsprocess handelt, sondern glauben, diesen Versuch vollständig mit der in beiden Fällen verschiedenen relativen Concentration des Agglutinins erklären zu können.

Die grössten Analogien mit der uns beschäftigenden Reaction dürften wohl, soweit die vorliegenden Untersuchungen einen Schluss erlauben, die Bindungsverhältnisse des hämolytischen Immunkörpers mit den Erythrocyten bieten. Der fünften und sechsten Mittheilung von Ehrlich und Morgenroth entnehmen wir folgende Beispiele: Im Fall I eines auf Ziegenblut eingestellten Kaninchenserums bindet die Einheit der Blutaufschwemmung 60 complet lösende Dosen vollständig, bei Zusatz von 80 Dosen bleibt in der oberen Flüssigkeit ein Ueberschuss entsprechend $^1/_6$ bis $^1/_4$ lösender Dosis, erst bei Zusatz von 100 Dosen findet sich in der oberen Flüssigkeit ein Ueberschuss von 1 Dosis. Wir finden also auch hier, dass hohe Multipla der zur Reaction ausreichenden Minimaldosis von den Erythrocyten gebunden werden können, dass bis zu einer gewissen Menge des Immunkörpers jedes dargereichte Quantum gebunden wird, endlich dass in der Zone zwischen 60 und 100 Dosen sowohl die absorbirte Menge als auch der Ueberschuss mit der Höhe der dargereichten Menge ansteigen. Ganz übereinstimmende Verhältnisse giebt ein auf Ochsenblut, sowie ein anderes auf Ziegenblut eingestelltes Kaninchenimmunserum, wie aus Tabelle 3 und 4 der sechsten Mittheilung Ehrlich's zu ersehen ist. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, dass die Capacität der Erythrocyten für den Immunkörper keine für jeden Fall absolut constante Grösse ist, denn sonst müsste, um beim ersten Beispiel zu bleiben, jede Menge bis zu 99 lösenden Dosen restlos gebunden werden, darüber hinaus jeder Ueberschuss in der oberen Flüssigkeit frei erscheinen.

Auch der andere Bindungstypus, wie wir ihn öfters bei normalen Agglutininen gefunden haben, bei welchem bei jeder Serumconcentration nur 1 Ag.-E. gebunden wird, findet bei Ehrlich ein Analogon im Falle des auf Hundeblut eingestellten Hammelblutserums.

Wenn wir nun auch eine absolut constante Capacität der agglutinirbaren Substanz wenigstens für Immunagglutinine nicht annehmen können, wollen wir doch die chemische Natur dieser Bindung nicht in Frage stellen. Nur scheint die Bindung ganz eigenartiger Natur zu sein und besonderen Gesetzen zu folgen, was bei der Complexität der in Action tretenden Factoren durchaus nicht auffällig ist. Wenn Nolf für die



Immunhämagglutinine eine einfachen Proportionen folgende Bindung annimmt und diese Gesetze auch auf Bakterienimmunagglutinine übertragen will, so müssen wir nach obigen Ausführungen für die letzteren diese Annahme entschieden bestreiten.

II. Modificationen der agglutinirbaren Substanz.

Nachdem wir uns mit den Bindungsgesetzen der beiden Substanzen beschäftigt hatten, gingen wir daran, über die Natur der beiden Factoren nähere Aufschlüsse zu bekommen. Es wird dieses Studium durch den Umstand erschwert, dass wir keine der beiden in Frage kommenden Substanzen als chemisch definirten Körper in Händen haben, sondern alle Versuche an einem Materiale vornehmen müssen, das neben den activen Substanzen noch viele, die Reaction vielleicht beeinflussende Körper enthält.

Zunächst legten wir uns die Frage vor, ob in alten Culturen die Bakterien durch Auslaugung einen Theil der agglutinirbaren Substanz einbüssen, respective ob diese Substanz in den Bakterien vielleicht gewisse Modificationen erleidet. Malvoz hatte behauptet, dass alte Culturen inagglutinabel werden, Nicolle in Anlehnung an ihn, dass gewaschene Typhusbacillen aus 1 Monat alten Culturen sich schlecht oder gar nicht agglutiniren lassen. Dem Vorgange Nicolle's folgend wurden Typhusbacillen aus einer einige Monate alten Cultur durch Filtriren von der Culturflüssigkeit befreit, öfters mit einer grösseren Menge phys. Kochsalzlösung gewaschen, sodann von der Oberfläche des Pukallfilters abgeschabt und eine ungefähr einfache Aufschwemmung bereitet. Die mit diesen Bakterien aufgestellten Proben ergaben ein promptes Ausfallen, selbst bei den geringsten Serumverdünnungen, auch die Bindungsverhältnisse erwiesen sich normal. Worauf die stark abweichenden Befunde von Malvoz und Nicolle zurückzuführen sind, wissen wir nicht zu erklären.

Wir untersuchten ferner den Einfluss mancher physikalischer und chemischer Agentien auf die agglutinirbare Substanz. Wir haben oben schon erwähnt, dass vorsichtig durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf 58° abgetödtete Culturen normale Agglutinations- und Bindungsverhältnisse ergeben. Anders verhielten sich Bakterien, die wir durch $^1/_2{}^h$ auf höhere Temperaturen erhitzten. Die Agglutinabilität der Typhusbacillen erlitt dadurch eine starke Einbusse, indem die Bakterien nur bei Verwendung starker Serumconcentrationen ausfielen (bei Ser.-Verd. $^1/_2$); die auf 100° und darüber erwärmten geben auch dabei nur Spuren von Agglutination, bei 144° und 3 Atm. Dampfdruck erlischt die Agglutinabilität der Typhusbacillen vollkommen. Zu ähnlichen Resultaten sind Widal und Sicard,



sowie Van de Velde gelangt. Dagegen stehen damit theilweise in Widerspruch die Angaben von Nicolle, der z. B. bei 65° intacte Agglutinabilität findet.

Ein unerwartetes Resultat ergab die Untersuchung der Bindung durch solche Bakterien:

Tabelle XII.

Bindungsverhältnisse erhitzter Bakterien. (Zor.-Ser. Ag.-W. = 45000 Ag.-E.)

	Serum-Verdünnung $^1/_2$	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$	$^1/_{600}$	$^1/_{1000}$
normaler Bakterien	12 500	ca. 3000	400	75	45
Absorptionsverhältnisse erhitzter Bakterien und zwar auf: 65°			445		45
70°	5000		430	73	44
85°		2500	440		45
100°	5000				43
120°, 1 Atm. (Dampfdruck)	5000				43
134°, 2 Atm. (Dampfdruck)	5000				40
144°, 3 Atm (Dampfdruck)	5000		400		40
165—170° (Trocken-Hitze)		2500	410	73	43

Aus dieser Tabelle ersehen wir, dass, abweichend von der Agglutinabilität, die Bindungsfähigkeit der agglutinirbaren Substanz des Typhusbacillus selbst bei den höchsten Temperaturen, die uns zugänglich waren, sich, wenn auch nicht unverändert, erhält. Die Abnahme der Bindungsfähigkeit ist eine ziemlich bedeutende, indem bei der Ser.-Conc. $^1/_2$ kaum die Hälfte der Agglutininmenge gebunden wird, die von normalen Bakterien absorbirt würde; bei der Verdünnung $^1/_{100}$ gleichen sich die Unterschiede in der Bindungsfähigkeit normaler und erhitzter Bakterien annähernd aus. Die Abnahme bleibt in der ganzen Ausdehnung der von uns erprobten Temperaturen ungefähr die gleiche. Ob es eine Temperatur giebt, bei der die Bindungsfähigkeit vollständig erlischt, darüber müssen weitere Versuche entscheiden.

Die grosse Differenz zwischen den Veränderungen, die einerseits die Agglutinabilität, andererseits die Bindungsfähigkeit bei Einwirkung höherer Temperatur erleiden, die Möglichkeit der Trennung der beiden Eigenschaften (bei 144°) führen uns zur Annahme zweier Gruppen an der agglutinirbaren Substanz, einer bindenden und einer fällbaren; an der ersteren müssten wir wieder einen thermolabilen und einen thermostabilen

Antheil unterscheiden; der thermolabile wird ungefähr bei 60° zerstört, der thermostabile erhält sich mindestens bis 165° unverändert.

Anders gestalten sich die Verhältnisse bei der Cholera, indem selbst auf 165 bis 170° durch $^1/_2{}^h$ erhitzte Bakterienaufschwemmung an ihrer Agglutinabilität sehr wenig eingebüsst hat. Es sprechen diese Befunde dafür, dass die agglutinirbaren Substanzen des Typhus und der Cholera, wie wir schon anlässlich der Bindungsverhältnisse angedeutet haben, chemisch nicht ganz identischer Constitution sein dürften.

Sodann beschäftigten wir uns mit den Veränderungen, welche die agglutinirbare Substanz durch Einwirkung von Säure erleidet. Zu dem Zweck wurden Typhusbacillen in $^1/_4$ norm. HCl, ferner in 10 % HCl aufgeschwemmt, 1^h bei 37° der Wirkung der Säure ausgesetzt, sodann die Aufschwemmung genau neutralisirt, um eine Einwirkung der Säure auf das Agglutinin auszuschalten, und abgestufte Serumconcentrationen zugegeben. Die Bakterien waren nun vollständig inagglutinabel geworden, während das Bindungsvermögen fast ganz intact blieb. Auch dabei zeigte sich die fällbare Gruppe der Cholera viel resistenter, indem nach Einwirkung von $^1/_4$ norm. HCl durch 1^h bei 37° bei der Ser.-Conc. $^1/_{10}$, theilweise bei $^1/_{100}$ Agglutination eintrat (Ser.-Werth = 20000 Ag.-E.); die Bindungsfähigkeit der so behandelten Bakterien zeigte sich so wie beim Typhus ganz unbeschädigt. Der Prüfung der Einwirkung von Alkalien auf die agglutinirbare Substanz stellte sich der Umstand entgegen, dass Cholera schon in 0·5 % KOH-Lösung sich auflöste, die Typhusaufschwemmung aber in ebensolcher Laugenlösung beim Neutralisiren flockigen Niederschlag gab.

Nach den Untersuchungen von Widal und Sicard, Van de Velde und Nicolle schädigen Formol, Sublimat, Chloroform, Aether, Thymol und andere Stoffe Bakterien in gewissen Concentrationen zugesetzt ihre Agglutinabilität in keiner Weise.

Aus unseren Untersuchungen über die Einwirkung von Hitze und Säure auf die agglutinirbare Substanz geht übereinstimmender Weise hervor, dass diese Substanz als ein complexer Körper zu betrachten ist, an dem wir zwei Gruppen, eine bindende und eine fällbare annehmen müssen. Der äussere Ausdruck der Agglutination, die Ausfällung der Bakterien, ist an die Intactheit der fällbaren Gruppe gebunden. Diese Gruppe ist beim Typhus gegen Einwirkung von Säure und Hitze sehr labil, bei der Cholera ist sie ziemlich säure- und hitzebeständig. Die andere Gruppe, welche die Trägerin der specifischen Bindung ist, scheint im Allgemeinen bei beiden der Einwirkung von Säure und Hitze gleichen und grösseren Widerstand zu leisten.

Ein ähnliches Verhalten zeigt das von Paladino-Blandini aus Typhusculturen isolirte Nucleoalbumin, das durch Erhitzen auf 75° durch 2^h seine toxische Wirkung einbüsst, während die agglutinogene erhalten bleibt. Eine bedeutende Resistenz zeigt auch das hitzebeständige Pestgift von Markl, sowie das „secundäre Choleragift" von Pfeiffer.

Eine weitgehende Analogie bieten diese Verhältnisse mit der Constitution des Diphtherietoxins, Tetanospasmins, Pesttoxins, Schlangengiftes und der bekannten bakteriellen Haemolysine. Die grundlegenden Versuche von Ehrlich haben für das Diphtherietoxin eine toxophore und eine haptophore Gruppe nachgewiesen, von denen die erstere sich als ziemlich labil, die letztere widerstandsfähiger erweist. Die Untersuchungen von Behring nnd Morgenroth lassen für das Tetanospasmin eine ähnliche Constitution postuliren. Für das Pesttoxin hat Markl gefunden, dass man durch Immunisirung mit inactivirtem Gift ein gegen actives Gift wirksames Antitoxin erhalten kann, wonach auch für dieses Gift eine ähnliche Constitution anzunehmen wäre. (Immunisirungsversuche, die im hiesigen Institute am Pferd „Zerline" mit inactivirtem Diphtheriegift (Toxoid) angestellt wurden, ergaben im Serum desselben identische Antitoxinwerthe wie bei Injection entsprechender Mengen unveränderten Giftes). Dasselbe gilt nach Myers für das Schlangengift, nach Madsen für das Tetanolysin, nach Bulloch für das Pyocyaneuslysin, nach Neisser und Wechsberg für das Staphylolysin.

Die naheliegende Forderung, die Constitution der agglutinirbaren Substanz in ihren Details zu verfolgen, konnte leider nicht erfüllt werden, da wir wohl im Agglutinin ein Reagens auf die agglutinirbare Substanz besitzen, aber unmöglich die Methode der partiellen Sättigungen nach Ehrlich und Morgenroth anwenden konnten, nachdem nach den früheren Ausführungen uns bisher noch keine Möglichkeit der Werthbemessung der freien agglutinirbaren Substanz zu Gebote steht. Nur ein Antheil in der agglutinirbaren Substanz differenzirte sich in unseren Versuchen und zwar derjenige, welcher bei auf 62 bis 134° erhitzten Bakterien nur bei der Serumconcentration $^1/_2$ ausfällt, ein Antheil also, der sich einerseits durch höhere Resistenz gegen Erhitzung charakterisirt, andererseits durch eine geringere Affinität zum Agglutinin, nachdem so starke Serumconcentrationen nöthig sind, diesen Theil der agglutinirbaren Substanz zur Ausfällung zu bringen (etwa entsprechend dem Tritotoxin Ehrlich's).

Hervorgehoben zu werden verdient noch der Umstand, dass sowohl bei den oben erwähnten Bakteriengiften, wie auch bei der agglutinirbaren Substanz die Gruppe, welche Trägerin der specifischen Reaction ist, die labilere, diejenige, die die specifische Bindung besorgt, die stabilere ist.

Die Beobachtung, dass beim Typhus ein Theil der bindenden Gruppen

schon bei 60 bis 62° zerstört wird, während der andere Theil mindestens bis 165° erhalten bleibt, dürfte in Analogie zu bringen sein mit den Untersuchungen Behring's über die Contactwirkungen von Metallen auf Tetanospasmin. Er fand, dass der directe Werth des Giftes nach 25 tägigem Contact mit Zinkblech von 3500000 + Ms auf 50000 + Ms, der indirecte, das ist der Bindungswerth von 5000000 + ms auf 4000000 + ms gesunken war, d. h. dass auch an der haptophoren Gruppe des Tetanospasmins Antheile von verschiedener Stabilität zu unterscheiden wären.

III. Modificationen des Agglutinins.

Indem wir uns nun dem Agglutinin zuwenden, wollen wir zunächst die spontanen Umsetzungen, die in älteren Seris vor sich gehen, studiren. Zur Untersuchung gelangte ein über 1 Jahr altes Serum vom Zoroaster, das in einer grossen Flasche aufbewahrt war und einen beträchtlichen Bodensatz zeigte. Es hatte einen Agglutinationswerth von 2400 Ag.-E., wobei es auffiel, dass die Reactionen sehr langsam ihr Maximum erreichten. Bindungsversuche, die mit diesem Serum angestellt wurden, ergaben folgende Resultate:

Tabelle XIII.

Altes Zor.-Serum. Ag.-W. = 2400 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{1000}$	2·4	2·4	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	24	23	ca. $^{19}/_{20}$
$^1/_{50}$	48	42	$^{17.5}/_{20}$
$^1/_{10}$	240	180	$^{15}/_{20}$
$^1/_{2}$	1200	600	$^{10}/_{20}$
$^1/_{1}$	2400	1200	$^{10}/_{20}$

Der Unterschied zwischen diesem Serum und den früher besprochenen Zoroasterseris bei der Absorption gleicher dargebotener Zahl der Agglutinineinheiten ist auffällig, indem vom alten Zoroasterserum weniger absorbirt wird; es musste daher der Grund dieses abweichenden Verhaltens eruirt werden. Die naheliegendste Erklärung dafür war, dass im alten Serum sich eine Substanz vorfinde, die mit grösserer Affinität zur agglutinirbaren Substanz ausgestattet, als das active Agglutinin, einen Theil derselben besetzt, wodurch dann nur eine geringere Menge des activen Agglutinins zur Absorption gelangt. Diese Substanz wäre wahrscheinlich als eine Modification des Agglutinins aufzufassen, bei der die fällende Gruppe schon zu Grunde gegangen, die bindende noch erhalten ist (Agglutinoid).



Ein ähnlich modificirtes Serum lernten wir in einem anderen Zoroasterserum kennen, das von demselben Aderlass, wie das Zoroasterserum III stammte, und dessen ursprünglicher Werth 45000 Ag.-E. betrug. Das Serum — wir wollen es als Zoroasterserum IIIa bezeichnen — war in einer grossen Flasche aufbewahrt, und hatten sich darin reichlich Schimmelpilze entwickelt. Die Absorptionsverhältnisse des Serums, dessen Ag.-W. nach der Abschwächung 30000 Ag.-E. betrug, waren folgende:

Tabelle XIV.

Zor.-Serum IIIa. Ag.-W. = 30000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{1000}$	30	30	$^{20}/_{20}$
$^1/_{600}$	50	50	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	300	250	$^{16}/_{20}$
$^1/_{10}$	3000	1500	$^{10}/_{20}$
$^1/_2$	15000	6000	$^8/_{20}$

Auch hier sehen wir, dass von dem Serum in entsprechenden Verdünnungen weniger gebunden wird, als es sonst bei den bisher studirten Seris der Fall war.

Bei den Versuchen, dieser Frage näher zu treten, kam uns eine Beobachtung, die wir im Laufe unserer Beobachtungen zu wiederholten Malen gemacht hatten, zu Hilfe. Sonst hochwerthige Sera gaben nämlich in hohen Concentrationen — $^1/_{10}$ oder $^1/_{50}$ —, keine oder nur sehr unvollkommene Reaction, während in stärkeren Verdünnungen vollkommene Reactionen erreicht wurden, eine Beobachtung, die auch Pick bei seinen Untersuchungen gemacht hatte. Aehnliche Befunde, die Kraus bei den Filtraten gemacht hat, gaben uns die Anregung, der Sache näher zu treten. Die betreffenden Sera, die diese Erscheinung boten, waren Sera mit verschiedenen Zusätzen und zwar von hohen Concentrationen verschiedenster Salze, Säure, Alkali, Formol, gesättigter Harnstofflösung. Zur Erklärung dieser Erscheinung konnte die Einwirkung einer hemmenden Substanz angenommen werden, die ihren Angriffspunkt an der agglutinirbaren Substanz hätte. Diese Annahme findet eine directe Bestätigung durch das Experiment. Aus den oben angeführten Betrachtungen folgt, dass eine gewisse Menge hemmender Substanz vorhanden sein muss, damit Hemmung eintritt, dass in den höheren Serumverdünnungen diese Menge zu gering ist, um sie herbeizuführen. Wirkt die hemmende Substanz auf die agglutinirbare nur in einem bestimmten Mengenverhältniss ein, so ergiebt sich die Voraussetzung, dass einerseits in den Concentrationen, wo bei einer Aufschwemmung Hemmung auftritt, dieselbe



ausbleibt, wenn man die Menge der agglutinirbaren Substanz steigert, andererseits in den Verdünnungen, wo normaler Weise keine Hemmung mehr beobachtet wird, dieselbe eintritt, wenn wir die Menge der agglutinirbaren Substanz verringern. Zur Untersuchung gelangte ein Zoroasterserum III, dem die gleiche Menge $^1/_{10}$ N.HCl zugefügt war. Das Serum hatte, wie oben angegeben, ursprünglich einen Werth von 45000 Ag.-E. und zeigte in unverändertem Zustand keine Hemmungszone. Nach einstündiger Einwirkung der Säure ergab die Werthbestimmung dieses Serums folgende Resultate:

Tabelle XV.

1 ccm Zor.-Serum III + 1 ccm $^1/_4$ N.HCl.

	Nach 2 Std.	Nach 24 Std.		Nach 2 Std.	Nach 24 Std.
$^1/_{10}$	k. A.	k. A.	$^1/_{20000}$	st. Sp.	u. v. A. (?)
$^1/_{100}$	k. A.	ger. Sp.	$^1/_{25000}$	Sp. A.	u. v. A. (?)
$^1/_{1000}$	f. v. A.	v. A.	$^1/_{30000}$	st. Fl.	st. Sp.
$^1/_{5000}$	f. v. A.	f. v. A.	$^1/_{35000}$	feinste Fl.	st. Sp.
$^1/_{10000}$	u. v. A.	u. v. A.	$^1/_{40000}$	feinste Fl.	Sp. A.
$^1/_{15000}$	u. v. A.	u. v. A.	$^1/_{45000}$	k. A.	Sp. A.

Zeichenerklärung: v. A. = vollkommene Agglutination, f. v. A. = fast vollkommene Agglutination, u. v. A. = unvollkommene Agglutination, st. Sp. = starke Spur, Sp. = Spur, st. Fl. = starke Flocken, Fl. = Flocken, k. A. = keine Agglutination.

Der Agglutinationswerth des Serums hat also fast um die Hälfte abgenommen, zugleich ist eine Hemmungszone aufgetreten. Innerhalb dieser Zone wurde nun die Verdünnung $^1/_{100}$ gewählt und dazu verschieden dichte Aufschwemmungen gegeben.

Tabelle XVI.

	Nach 2 Std.	Nach 24 Std.
Säure-Serum $^1/_{100}$ +		
1 f. Aufschw.	k. A.	k. A.
2 f. „	st. Sp.	u. v. A.
4 f. „	u. v. A.	u. v. A.
6 f. „	u. v. A.	u. v. A.
8 f. „	u. v. A.	u. v. A.
10 f. „	u. v. A.	u. v. A.

In analoger Weise gaben wir nun zu einer Verdünnung $^1/_{400}$ des Säureserums, wo normaler Weise keine Hemmung mehr eintritt, verschieden verdünnte Aufschwemmungen von Typhus:



Tabelle XVII.

Säure-Serum $^1/_{400}$ +	Nach 2 Std.	Nach 24 Std.
1 f. Aufschw.	f. v. A.	v. A.
$^1/_2$ f. „	u. v. A.	f. v. A.
$^1/_4$ f. „	feinste Fl.	Sp. A.
$^1/_6$ f. „	k. A.	k. A.
$^1/_8$ f. „	k. A.	k. A.

Die in der Serumverdünnung $^1/_{100}$ enthaltene Menge von modificirten Agglutinin genügt, eine bestimmte Menge Bakterien (etwa die der 1fachen Aufschwemmung oder etwas mehr entsprechende) zu besetzen und am Ausfallen zu behindern, da, wie wir weiter unten noch anführen, Bakterien, die mit Agglutinoiden besetzt sind, inagglutinabel werden, selbst wenn sie frisches Serum noch aufnehmen. — Bei der 2- bis 10fachen Aufschwemmung wird nun immer ein Theil der Bakterien von den im veränderten Serum enthaltenen Agglutinoiden bei der grösseren Affinität derselben besetzt werden, inagglutinabel bleiben, so dass nur eine u. v. A. zu Stande kommt.

Ein anderes Verhältniss haben wir in dem zweiten Versuche, wo wir geringere Bakterienmengen zusetzen und wo daher bei einer Serumverdünnung, die für 1fache Aufschwemmung noch f. v. A., nach 24^h v. A. hervorruft, bei geringeren Bakterienmengen gar keine Agglutination zu Stande kommt; die geringere Bakterienmenge ist eben durch das Agglutinoid mehr weniger ausschliesslich besetzt und damit inagglutinabel.

Den zweiten Versuch führten wir noch in modificirter Weise aus, indem wir das Säureserum statt bei 1facher Aufschwemmung bei $^1/_4$ facher Aufschwemmung auswertheten; unseren Voraussetzungen gemäss erreichten wir eine Vergrösserung der Hemmungszone und zwar bis $^1/_{700}$, wie aus Tabelle XVIII zu ersehen ist:

Tabelle XVIII. Säure-Serum I + $^1/_4$ fache Aufschwemmung.

	Nach 2 Std.	Nach 24 Std.		Nach 2 Std.	Nach 24 Std.
$^1/_{100}$	k. A.	k. A.	$^1/_{600}$	k. A.	Sp. A.
$^1/_{200}$	k. A.	k. A.	$^1/_{700}$	f. Fl.	u. v. A.
$^1/_{300}$	k. A.	k. A.	$^1/_{800}$	Fl.	f. v. A.
$^1/_{400}$	k. A.	geringste Sp.	$^1/_{900}$	st. Fl.	f. v. A.
$^1/_{500}$	k. A.	geringste Sp.	$^1/_{1000}$	st. Fl.	v. A.

Man musste sich nun die Frage vorlegen, welcher Natur diese Hemmung sei. Einen Fingerzeig für die Lösung dieser Frage bot uns die oben mitgetheilte Beobachtung, dass es theils spontan, theils durch Zusätze veränderte Sera waren, die diese Erscheinung darboten. Es liegt nun der Gedanke nahe, dass die hemmende Substanz ein Modification des Agglu-



tinins ist, welche die fällende Eigenschaft eingebüsst hat, dagegen eine höhere Affinität zur agglutinirbaren Substanz besitzt, als das restliche, unveränderte Agglutinin. Das Postulat einer höheren Affinität musste deshalb gestellt werden, weil nur unter dieser Voraussetzung eine vollständige Hemmung erreicht werden konnte. Würde das modificirte und das unveränderte Agglutinin die gleiche Affinität zur agglutinirbaren Substanz aufweisen, so müssten beide in entsprechenden Proportionen die agglutinirbare Substanz besetzen, wodurch es zwar zu einer unvollkommenen Reaction, nie aber zu einer vollkommenen Hemmung kommen könnte.

Für die Annahme einer Modification des Agglutinins sprachen ferner die Befunde bei den älteren Zoroasterseris, die in ihrem Werthe zurückgegangen waren. Die oben beschriebenen Resultate der Absorptionsversuche führten uns zu dem Schluss, dass in diesem Serum eine ebensolche Modification des Agglutinins enthalten ist, wie wir sie für das Säureserum postuliren. Dementsprechend finden wir bei diesem Serum in den hohen Concentrationen eine Hemmung der sichtbaren Agglutination, und konnten an diesem Serum die mit Säureserum angestellten Versuche mit demselben Resultate wiederholt werden.

Analog gestalteten sich die Verhältnisse bei Seris, die wir verschiedenen Temperaturen aussetzten. Es zeigte sich dabei übereinstimmender Weise, dass zugleich mit der Abnahme des Serumwerthes die Hemmung der sichtbaren Agglutination auftritt, dass diese Hemmungszone an Umfang zunimmt, je grösser die Abnahme des Serumwerthes ist. Die Zusammenstellung der Werthbestimmung des Zor.-Ser. III, das durch 1 Stunde auf 60°, 65° und 70° erhitzt wurde, wird diese Thatsachen am besten veranschaulichen.

Tabelle XIX.
Zor.-Serum III. 1 Stunde erhitzt auf

	60°		65°		70°	
	nach 2 Std.	nach 24 Std.	nach 2 Std.	nach 24 Std.	nach 2 Std.	nach 24 Std.
1/10	Sp. A.	st. Sp.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1/20	u. v. A.	u. v. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1/50	u. v. A.	f. v. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1/100	u. v. A.	f. v. A.	k. A.	ger. Sp.	k. A.	geringste Sp.
1/500	f. v. A.	v. A.	u. v. A.	f. v. A.	st. Sp.	u. v. A.
1/1000	f. v. A.	v. A.	f. v. A.	f. v. A.	st. Sp.	st. Sp.
1/5000	u. v. A.	f. v. A.	u. v. A.	f. v. A.	Fl.	ger. Sp.
1/10 000	Sp. A.	st. Sp.	Sp. A.	u. v. A.	k. A.	k. A.
1/15 000	st. Fl.	Sp. A.	ger. Sp.	st. Sp.		
1/20 000	f. Fl.	Sp. A.				
1/30 000	k. A.	ger. Sp.				
1/45 000	k. A.	k. A.				



Entsprechend diesen Befunden fielen auch die Absorptionsversuche aus, die wir mit dem auf 65° durch 1 Stunde erwärmten Serum angestellt haben.

Tabelle XX.
Zor.-Serum III 1 Stunde auf 65° erhitzt; Ag.-W. = 10 000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{1000}$	10	10	$^{20}/_{20}$
$^1/_{600}$	16	16	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	20	16	$^{16}/_{20}$
$^1/_{100}$	100	80	$^{16}/_{20}$
$^1/_{50}$	200	160	$^{16}/_{20}$

Die Aehnlichkeit mit den Absorptionsversuchen beim Zor.-Ser. III a ist unverkennbar. Auch hier müssen wir annehmen, dass im Serum eine Substanz von grösserer Affinität zur agglutinirbaren Substanz vorhanden ist, die durch theilweise Besetzung der agglutinirbaren Substanz einen Theil des activen Agglutinins von der Bindung ausschliesst. Die Ergebnisse des obigen Versuches lassen sich dahin formuliren, dass trotzdem der Agglutininwerth des Serums auf den vierten Theil des ursprünglichen gesunken war, vollständige Absorption bei einfacher Aufschwemmung bei derselben Verdünnung (d. i. bei $^1/_{600}$) eintritt, wie beim vollwerthigen Serum, dass es also unabhängig von der erlittenen Einbusse an Agglutininwerth den Bindungswerth vollkommen behalten hat. Es liegen hier analoge Verhältnisse vor, wie bei den spontanen Umsetzungen des Diphtherietoxins, wo ebenfalls die abgeschwächten Gifte einen unveränderten indirecten, d. i. Neutralisationswerth, einen herabgesetzten directen zeigen. Dafür, dass die postulirte Substanz umgewandeltes Agglutinin ist, spricht auch der Umstand, dass, wie aus Tabelle XIX ersichtlich ist, bei Anwendung verschiedener Temperaturen die Hemmungszone der sichtbaren Agglutination an Ausdehnung zunimmt, je mehr das Agglutinin an activem Werth verliert. War diese Annahme richtig, so musste weiter postulirt werden, dass ein Serum, das seine Activität durch Erhitzen vollständig eingebüsst hat, in Bezug auf seinen Bindungswerth dem unveränderten Serum gleichstehe. Versuche in dieser Richtung, wenn auch nicht ganz einwandsfreie, hat in jüngster Zeit Bail publicirt. Nach seinen Angaben verlieren Bakterien, die der Wirkung eines bei 75° durch 1 Stunde vollständig inactivirten Serums ausgesetzt waren, ihre Agglutinabilität und sollen auch bei Zugabe stärkster Serumconcentrationen kein Agglutinin mehr aufnehmen.

Letzterer Befund stand mit unseren schon früher mitgetheilten Beobachtungen in directem Widerspruch, da wir fanden, dass selbst Bak-



terien, die in concentrirtem Serum 23000 Ag.-E. aufgenommen hatten, bei Zugabe frischen Agglutinins noch weiteres aufzunehmen vermochten. Es schien nun unwahrscheinlich, dass inactivirtes Serum sich in dieser Hinsicht anders verhalten sollte, als unverändertes, weshalb eine Nachprüfung dieser Angabe geboten war. Es ergab sich, dass solche Bakterien thatsächlich inagglutinabel geworden waren, jedoch unserer Voraussetzung gemäss eine, wenn auch beschränkte Aufnahmsfähigkeit für neu zugegebenes Agglutinin behalten hatten.

Tabelle XXI.

Bakterien aus inactivirtem Serum $^1/_{10}$.

Serum-Verd.	Ag.-E.	Absol. Abs.	Abs.-Coëfficient	A.C. norm. Bakterien
$^1/_{1000}$	45	43	$^{19}/_{20}$	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	450	300	$^{13}/_{20}$	$^{16}/_{20}$
$^1/_2$	22500	2500	ca $^2/_{20}$	$^{11}/_{20}$

Es ergiebt sich aus obiger Tabelle, dass die Capacität solcher Bakterien für Agglutinin geringer geworden ist, als die normaler Bakterien, indem sie zwar bei Zugabe kleiner Mengen Agglutinins eine fast unveränderte Wirksamkeit entfalten, grösseren Mengen gegenüber jedoch die Absorptionsfähigkeit stark herabgesetzt erscheint. Bakterien, die der Wirkung inactivirten Serums in der Verd. $^1/_{100}$ ausgesetzt waren, zeigten sich bei Zugabe verschiedener Concentrationen activen Serums unvollkommen agglutinabel (in Analogie mit dem auf S. 177 Gesagten).

Tabelle XXII.

	1 ccm Serum + 2 ccm $^1/_{10}$ norm. HCl		1 ccm Serum + 2·5 ccm $^1/_{10}$ norm. HCl	
	nach 2 Stunden	nach 24 Stunden	nach 2 Stunden	nach 24 Stunden
$^1/_{10}$	ger. Sp.	st. Sp.	k. A.	k. A.
$^1/_{50}$	Sp. A.	u. v. A.	k. A.	k. A.
$^1/_{100}$	u. v. A	f. v. A.	k. A.	k. A.
$^1/_{500}$	f. v. A.	v. A.	u. v. A.	v. A.
$^1/_{1000}$	f. v. A.	v. A.	Sp. A.	u. v. A.
$^1/_{2000}$	f. v. A.	v. A.	st. Fl.	st. Sp.
$^1/_{5000}$	u. v. A.	f. v. A.	f. Fl.	Sp. A.
$^1/_{10\,000}$	u. v. A.	f. v. A.	k. A.	k. A.
$^1/_{15\,000}$	u. v. A.	f. v. A.	k. A.	k. A.
$^1/_{20\,000}$	st. Sp.	u. v. A.	k. A.	k. A.
$^1/_{30\,000}$	f. Fl.	st. Sp.	k. A.	k. A.
$^1/_{45\,000}$	k. A.	Sp. A.	k. A.	k. A.



Weiter untersuchten wir die Wirkung von Säuren und Alkalien auf das Agglutinin. Durch beide Agentien liessen sich am Agglutinin ähnlich, wie bei Erhitzung zwei Gruppen nachweisen, eine bindende stabilere und eine fällende labilere. Auch hier zeigte es sich, dass mit zunehmender Einbusse an activem Agglutinin die Hemmungszone der sichtbaren Agglutination wächst. (Siehe Tabelle XXII.)

Der Absorptionsversuch mit einem derart modificirten Serum ergab entsprechende Befunde:

Tabelle XXIII.

1 ccm Zor.-Serum III + 1 ccm 1/4 norm. HCl. Ag.-W. = 600 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/1000	0·6	0·6	20/20
1/600	1	1	20/20
1/300	2	1	10/20
1/100	6	3	10/20
1/10	60	20	6/20

Auch dieser Fall zeigt, wohl am prägnantesten unter den berichteten, das Vorhandensein der fällenden und bindenden Gruppe am Agglutinin. Aehnlich wie das Säureserum verhält sich auch das durch Alkalizusatz modificirte.

Auch hier erwiesen sich Bakterien, auf die Säure- bezw. Alkaliserum (vollständig inactivirtes) eingewirkt hat, bei Zugabe frischen, activen Serums als inagglutinabel, obgleich sie noch Agglutinin aufnehmen.

Die Beobachtung, über die wir weiter unten ausführlicher sprechen wollen, dass nämlich die ausgefallene Verbindung von Agglutinin und agglutinirbarer Substanz durch Formol sowie gesättigte Harnstofflösung wieder gelöst wird, sowie die Thatsache, dass diese Körper mit den Eiweissstoffen uncoagulirbare Verbindungen eingehen, veranlassten uns, ihre Einwirkung auf das Agglutinin näher zu studiren. Die Resultate dieser Untersuchungen bieten die weitgehendste Analogie mit jenen, die wir bei Einwirkung von Hitze, Säure und Alkali auf das Agglutinin zu verzeichnen hatten. Nachstehend die Protokolle dieser Untersuchungsreihe:

Tabelle XXIV. 1 ccm Zor.-Serum III + 1 ccm Formol.

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden		Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
1/50	feinste Fl.	geringste Sp.	1/5000	Sp. A.	f. v. A.
1/100	Fl.	Sp. A.	1/7000	st. Fl.	u. v. A. (?)
1/200	f. v. A.	v. A.	1/10000	Fl.	st. Sp.
1/500	f. v. A.	v. A.	1/20000	k. A.	ger. Sp.
1/1000	f. v. A.	v. A.	1/40000	k. A.	k. A.
1/2000	f. v. A.	v. A.			



Tabelle XXV.

Formol-Serum. Ag.-W. = 7000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{1000}$	7	7	$^{20}/_{20}$
$^1/_{600}$	12	10	$^{16}/_{20}$
$^1/_{300}$	23	18	$^{15}/_{20}$
$^1/_{100}$	70	46	$^{13}/_{20}$
$^1/_{10}$	700	175	$^{5}/_{20}$

Tabelle XXVI.

1 ccm Zor.-Serum III + 9 ccm ges. Harnstofflösung.

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden		Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
$^1/_{10}$	k. A.	k. A.	$^1/_{1000}$	f. v. A.	f. v. A.
$^1/_{20}$	k. A.	k. A.	$^1/_{2000}$	u. v. A.	f. v. A.
$^1/_{50}$	Fl.	f. v. A.	$^1/_{5000}$	Sp. A.	u. v. A. (?)
$^1/_{100}$	Fl.	v. A.	$^1/_{10\,000}$	f. Fl.	Sp. A.
$^1/_{200}$	f. v. A.	v. A.	$^1/_{20\,000}$	k. A.	geringste Sp.
$^1/_{500}$	f. v. A.	v. A.	$^1/_{40\,000}$	k. A.	k. A.

Tabelle XXVII.

Harnstoff-Serum. Ag.-W. = 5000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
$^1/_{1000}$	5	5	$^{20}/_{20}$
$^1/_{600}$	8	8	$^{20}/_{20}$
$^1/_{200}$	25	20	$^{16}/_{20}$
$^1/_{70}$	70	14	$^{4}/_{20}$

Wie schon oben erwähnt, verfügt Kraus über ähnliche Erfahrungen, wie wir. Er sah nämlich, dass bei Zugabe einer bestimmten Menge Choleraserums zu einer gewissen Quantität Cholerafiltrates specifische Niederschläge auftreten; vermehrt er jedoch die Menge des Serums bei gleichbleibender Quantität des Filtrates, so bleiben die Niederschläge aus und fallen erst dann aus, wenn er frisches Filtrat zugiebt. Auch er kam zu dem Schlusse, dass es sich dabei um eine Bindung ohne Fällung handelt. Andererseits zeigte Pick, dass durch Erhitzen von Typhus-Immunserum auf 58° in demselben ihm eine niederschlagshemmende Substanz auftritt, die er näher studirt hat. Es läge ja nahe, dass auch wir das Auftreten einer solchen hemmenden Substanz annehmen, doch schien uns dagegen

zu sprechen, dass einerseits Hemmung auch bei spontan umgesetzten Seris auftritt, andererseits die Bindungsverhältnisse solcher veränderter Sera sich nicht geändert haben.

Von Interesse war es auch, Versuche anzustellen, ob man durch Mischung von inactivirtem und activem Serum eine Hemmung erzielen könnte. Mehrere solche Versuche gaben uns zwar übereinstimmend eine Hemmungszone in den höheren Concentrationen, doch konnten wir niemals ein vollständiges Ausbleiben der Reaction erzielen. — Das Protokoll eines solchen Versuches ist in Tabelle XVIIa wiedergegeben.

Tabelle XVIIa.

29^{ccm} durch 1^{h} auf 75^{0} erwärmtes ($^{1}/_{10}$ verd.) Z.S. + 1^{ccm} frisches Z.S., davon auf actives Serum berechnet:

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
$^{1}/_{30}$	Fl.	Sp. A.
$^{1}/_{60}$	u. v. A.	f. v. A.
$^{1}/_{100}$	u. v. A.	f. v. A.
$^{1}/_{500}$	u. v. A.	f. v. A.
$^{1}/_{1000}$	u. v. A.	v. A.
$^{1}/_{2000}$	f. v. A.	v. A.
$^{1}/_{5000}$	u. v. A.	v. A.
$^{1}/_{10000}$	u. v. A. (?)	f. v. A.

Zur Erklärung des Ausbleibens der vollkommenen Hemmung wäre vielleicht anzunehmen, dass die Zone der höheren Affinität auch schon im unveränderten Serum besteht und sich durch grössere Labilität auszeichnet, weshalb bei obigem Versuche den höheren Affinitäten des inactivirten Serums ebensolche des activen gegenüberstehen und vollkommene Hemmung nicht erfolgen kann.

Wenn wir unsere Untersuchungen über das Agglutinin resumiren, kommen wir zum Schluss, dass am Agglutinin zwei Gruppen, eine fällende und eine bindende zu unterscheiden sind. Die fällende Gruppe, die Trägerin der specifischen Wirkung ist, wie auch sonst bei den Toxinen und Hämolysinen labil gegen äussere Einwirkungen, während die bindende sich als resistenter erweist. Die in Folge äusserer Einflüsse entstehenden Modificationen des Agglutinins, die zwar agglutinirbare Substanz binden, aber keine Ausfällung zu Stande bringen, könnte man in Anlehnung an die Toxoide Ehrlich's als Agglutinoide bezeichnen. Den Grad



der Resistenz der bindenden Gruppe können wir beim Agglutinin nicht genauer eruiren, da wir in der agglutinirbaren Substanz aus oben erörterten Gründen keinen geeigneten constanten Werthmesser besitzen. Dagegen führen uns unsere Versuche zur Annahme einer Zone von höherer Affinität am Agglutinin, die im unveränderten Agglutinin schon enthalten, sich äusseren Einflüssen gegenüber am labilsten erweist, etwa entsprechend dem Ehrlich'schen Prototoxin. Ob das Agglutinin nach Ehrlich als Receptor zweiter Ordnung, bei dem fällende und bindende Gruppe untrennbar mit einander verbunden sind, oder nach Bail als Receptor dritter Ordnung, wobei beide Functionen durch isolirbare Körper repräsentirt werden, aufzufassen ist, lässt sich nach unseren Versuchen nicht entscheiden. Nur scheint uns die Benennung der bindenden Gruppe mit Agglutinophor, wie sie Bail vorschlägt, der angenommenen Nomenclatur nicht entsprechend, da dieser Name gerade der fällenden Gruppe (dem Hemiagglutinin Bail's) zukommen dürfte. Erwähnt mag noch werden, dass Jacoby eine ähnliche Constitution für ein ganz heterogenes Agglutinin, für das Ricin-Agglutinin aufgestellt hat.

Bevor wir diesen Abschnitt schliessen, wollen wir noch auf eine, wie uns scheint wichtige Beobachtung hinweisen, für die wir bisher noch keine Erklärung wissen. Wie wir nämlich schon oben gezeigt haben, vermögen Bakterien, die mit inactivirtem Serum (durch Hitze-, Ssäure- oder Alkalieinwirkung) besetzt wurden, actives Agglutinin aufzufnehmen, ohne dabei auszufallen. Dies gilt nur für hohe Concentrationen des inactivirten Serums, da die mit niedrigen Concentrationen ($^1/_{100}$) besetzten Bakterien sich nur als unvollkommen agglutinabel erweisen.

IV. Einfluss der Salze auf die Agglutination.

Bezüglich der Rolle der Salze bei der Agglutination steht bisher fest, dass dieselben zum Eintritt der Erscheinung unumgänglich nothwendig sind. Schon Bordet hat diese Nothwendigkeit des Salzes für die Agglutination auf Grund entsprechender Versuche ausgesprochen, indem er am Agglutinationsphänomen zwei Phasen unterschied, die erste, in der die Bindung der reagirenden Substanzen („impressionnement") und zugleich eine Störung der Moleculäradhäsion erfolgt, die zweite, in der auf Grund dieser Störung die Verbindung ausfällt, wenn Salz in entsprechender Menge vorhanden ist. Aehnliche Befunde führt Levaditi für das Pyocyaneus-Immunagglutinin an, ohne auf ihre Deutung näher einzugehen. Diese Anschauungweise theilt auch Nolf, mit der, wie uns scheint, gerechtfertigten Richtigstellung, dass die Störung der molecularen Adhäsion erst



in die zweite Phase zu verlegen ist und durch die Anwesenheit des Salzes ausgelöst wird.

Exacte Beweise für diese Anschauungen brachten die Untersuchungen von Joos, welche zeigten, dass bei völligem Kochsalzmangel wohl die Bindung der reagirenden Substanzen erfolgt, die sichtbare Agglutination aber ausbleibt. In seiner jüngst erschienenen Arbeit, die kurz vor Abschluss unserer Untersuchungen publicirt wurde, bestätigt Friedberger zunächst die Befunde von Joos, zeigt, dass andere Salze und krystalloide Körper für das Kochsalz eintreten können und bestreitet schliesslich auf Grund exacter Versuche die Annahme von Joos, dass das Kochsalz in die Verbindung der agglutinirenden und agglutinirbaren Substanz eintritt.

Nachdem in Analogie mit den Alexinen für die Agglutinine dargethan war, dass sie zur sichtbaren Wirkung einer gewissen Menge Kochsalz bedürfen, konnte auch erwartet werden, dass hohe Salzconcentrationen eine hemmende Wirkung entfalten würden, wie sie für Alexine und Fermente nach Buchner, Nasse, Schmidt, Biernacki, v. Lingelsheim, Freund und Reynolds Green feststeht. Eine Andeutung in dieser Richtung findet sich bei Levaditi, welcher fand, dass grössere Mengen von phosphorsaurem Kalk die Wirkung des Pyocyaneus-Agglutinins retardiren. Auch Friedberger streift diese Frage, indem er berichtet, dass bei höheren Concentrationen von Kochsalz eine Verlangsamung der Reaction eintritt.

Um die Wirkung der Neutralsalze auf die Agglutination zu studiren, stellten wir uns nach einem entsprechenden Calcul die gewünschte Salzconcentration her und prüften den Einfluss der jeweiligen Concentration bei einer Reihe von abgestuften Serumverdünnungen. Um unter einander vergleichbare Resultate zu erzielen, wurden immer äquimoleculare Normallösungen, eventuell Multipla davon, untersucht. Ausgeschlossen mussten natürlich jene Reihen werden, wo das Salz in der gegebenen Concentration die Serumglobuline in den Serumverdünnungen fällte, wobei bekanntlich auch das Agglutinin mit ausgefällt wird, oder aber wo es in der Bakterienaufschwemmung Niederschläge erzeugte.

Ehe wir die Protokolle unserer diesbezüglichen Untersuchungen mittheilen, wollen wir das Gesammtergebniss dahin präcisiren, dass verschiedene Salze in verschiedenem Maasse die Agglutination unvollständig oder vollständig zu hemmen im Stande sind. Jedes Salz bietet eine differente Curve dieser Hemmungswirkung, die bei manchen Salzen grosse Aehnlichkeit mit jenen Curven bietet, die Pauli für die Erhöhung des Gerinnungspunktes der Globuline für das betreffende Salz aufgestellt hat.



In der folgenden Tabelle XXVIII, welche die Wirkung der Salze auf die Agglutination illustriren soll, ist bei jeder Salzconcentration die Serumverdünnung angegeben, bis zu der noch Agglutination eintrat. Das zu den Versuchen verwendete Zor.-Serum I hatte einen Werth von 20000 Ag.-E. Das Zeichen ø bedeutet, dass auch bei $^1/_{100}$ Agglutination ausblieb.

Tabelle XXVIII.

Wirkung der Salze auf die Agglutination.

N	NaCl	$CaCl_2$	KCl	$BaCl_2$	$MgCl_2$	K_2SO_4	Na_2SO_4	$MgSO_4$	$(NH_4)_2SO_4$	$Mg(NO_3)_2$	NH_4NO_3	KNO_3
$^1/_8$	$^1/_{20000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{5000}$	ø	$^1/_{10000}$	$^1/_{10000}$
$^1/_4$	$^1/_{20000}$	$^1/_{10000}$					$^1/_{5000}$		$^1/_{5000}$		$^1/_{5000}$	
$^1/_2$	$^1/_{20000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$	ø	$^1/_{5000}$	$^1/_{5000}$
1	$^1/_{10000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{5000}$	ø	$^1/_{1000}$	$^1/_{5000}$
2	$^1/_{5000}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$	ø	$^1/_{20000}$			$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$	ø	$^1/_{1000}$	$^1/_{20000}$
3	$^1/_{100}$	ø	$^1/_{20000}$		ø				$^1/_{5000}$	ø	ø	
4		ø			ø					ø	ø	
6					ø					ø	ø	
8					ø					ø	ø	

Einige Salze, deren Wirkung auf die Agglutination wir noch ausserdem untersucht haben, gaben keine verwerthbaren Befunde, indem sie entweder wie das Kaliumchromat oder Ammoniumchlorid in der Aufschwemmung selbst Niederschläge erzeugten oder auch wie das Natriumnitrat von den normalen ganz abweichende Befunde gaben, die vor der Hand nicht zu deuten sind.

Die nächstliegende Erklärung für die oben mitgetheilten Befunde wäre nun die, dass die Verbindung zwischen Agglutinin und agglutinirbarer Substanz bei Gegenwart niedriger Salzconcentrationen eine unlösliche, bei Gegenwart hoher Salzconcentrationen aber eine lösliche ist. Für diese Anschauung schien auch ein Versuch zu sprechen, der unten mitzutheilen ist, wonach agglutinirte Bakterien durch Zusatz hoher Salzconcentrationen desagglutinirt werden können. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese Erklärung nicht für alle Fälle zutrifft. Zu einer dichten Bakterienaufschwemmung wurde eine hohe Serumconcentration und Magnesiumchlorid bis zur Sättigung gegeben und, nachdem nach 24 Stunden keine Agglutination eingetreten war, wurde der Inhalt des Röhrchens verdünnt, bis der $MgCl_2$-Gehalt sich unterhalb der Hemmungsgrenze befand. Es trat jedoch auch dann keine Agglutination ein. In einem anderen Versuche wurde ein ebenso hergestelltes Röhrchen centrifugirt, die obere Flüssigkeit vom Bakteriensatz abgegossen und durch destillirtes Wasser ersetzt; trotzdem nun der $MgCl_2$-Gehalt in dieser Verdünnung nicht mehr hemmen konnte, trat doch keine Agglutination ein.

Nachdem also trotz Erniedrigung des Salzgehaltes die Verbindung nicht ausfällt, der durch die hohe Salzconcentration hervorgerufene Zustand sich also als irreversibel erweist (was nicht eintreten dürfte, wenn die Salze nur durch ihre Anwesenheit im Medium das Ausfallen behindern würden), muss angenommen werden, dass manche Salze nicht ohne Einfluss auf die Componenten der Verbindung oder auf die Verbindung selbst sein dürften. Darauf wies noch ein anderer Umstand hin und zwar der, dass bei manchen Salzen bei hohen Serumconcentrationen Hemmung der sichtbaren Agglutination beobachtet werden konnte. Wir gingen also daran, die Wirkung der Salze auf Agglutinin sowohl wie auf die agglutinirbare Substanz näher zu untersuchen. Unter den von uns untersuchten Salzen haben wir nur eins, das Kochsalz kennen gelernt, das bis zu einer Concentration von 18 Procent (darüber hinaus wird das Serumglobulin gefällt) weder auf das Agglutinin, noch auf die agglutinirbare Substanz einen Einfluss übt. Dementsprechend erweist sich die durch hohe Kochsalzconcentration bewirkte Hemmung als reversibel. Bei der Kochsalzhemmung wäre also vielleicht der oben ausgesprochene Erklärungsversuch ausreichend.

Was nun die anderen Salze betrifft, so modificiren sie das Agglutinin in derselben Weise, wie die Erhitzung, Säure, Alkali, Formol und Harnstoff, d. h. sie wandeln einen Theil des Agglutinins zu Agglutinoiden um. Auch das dadurch bewirkte Erscheinen der Hemmungszone der sichtbaren Agglutination in den höheren Concentrationen bieten diese Salzsera in Uebereinstimmung mit den oben erwähnten. Entsprechend verhalten sich auch die Absorptionsverhältnisse dieser Sera, indem die Agglutinoide kraft



ihrer höheren Affinität an Stelle des unveränderten Agglutinins gebunden werden, worauf für dieses letztere geringere Absorptionscoëfficienten resultiren. Als Beispiel soll die Wirkung des $MgCl_2$ auf das Agglutinin ausführlicher berichtet werden.

Tabelle XXIX.
1 ccm Zor.-Serum III + 9 ccm ges. $MgCl_2$-Lösung.

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
1/100	k. A.	k. A.
1/500	f. Fl.	f. v. A.
1/1000	u. v. A.	v. A.
1/5000	u. v. A.	v. A.
1/10 000	Sp. A.	v. A.
1/20 000	st. Fl.	u. v. A.
1/30 000	f. Fl.	ger. Sp.
1/45 000	feinste Fl.	geringste Sp.

Tabelle XXX.
$MgCl_2$-Serum Ag.-W. = 20 000 Ag.-E.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptions-Coëfficient
1/1000	20	20	20/20
1/600	33	33	20/20
1/100	200	120	12/20
1/20	1000	600	12/20

Derartige Einwirkungen, sowie analoge Bindungsverhältnisse boten die Sera unter der Wirkung von $MgCl_2$ 3 N., KCl 1 N. und 3 N., $CaCl_2$ 2 N., NH_4Cl ges. Lös., $Mg(NO_3)_2$ $^1/_2$ N. und 8 N.

Andererseits machte sich auch eine Einwirkung der Salze auf die agglutinirbare Substanz geltend, indem die fällbare Gruppe unfällbar wird, die bindende fast intact erhalten bleibt. Auch hier wollen wir aus einer Anzahl von Versuchen nur einen mittheilen, da die Resultate unter einander vollkommene Uebereinstimmung zeigten. Die Versuchsanordnung war folgende: ein Agarröhrchen wurde in 1 ccm ges. $CaCl_2$-Lösung aufgeschwemmt (30facher Aufschwemmung), 2 Stunden bei 37° gelassen, sodann auf 15 ccm verdünnt, dann entsprechende Serumverdünnungen zugegeben, wodurch die Concentration des $CaCl_2$ auf 0·92 Procent gebracht wurde, die Dichte der Aufschwemmung der einer einfachen entsprach. Die so behandelten Bakterien zeigten sich nun bei Einwirkung des Zor.-Ser. IIIa inagglutinabel, während die Absorptionsverhältnisse, wie folgende Tabelle zeigt, sich als ganz normale erwiesen.



Tabelle XXXI.

$CaCl_2$-Bakterien + Zor.-Serum IIIa. Ag.-W. = 30000 Ag.-E.

Serum-Verd.	Ag.-E.	Absol. Absorpt.	Absorpt.-Coëff.	Absorpt.-Coëff. norm. Bakterien
$^1/_{1000}$	30	30	$^{20}/_{20}$	$^{20}/_{20}$
$^1/_{600}$	50	50	$^{20}/_{20}$	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	300	250	$^{16}/_{20}$	$^{16}/_{20}$
$^1/_{10}$	3000	1500	$^{10}/_{20}$	$^{10}/_{20}$

Derartige Einwirkungen constatirten wir bei Wirkung von ges. $CaCl_2$, $MgCl_2$, $Mg(NO_3)_2$, dagegen zeigte ges. $(NH_4)_2SO_4$, $MgCl_2$ 2 N., $Mg(NO_3)_2$ $^1/_2$ N. keine Beeinflussung.

Wenn wir uns nun auf Grund dieser Befunde darüber Rechenschaft geben, welche Rolle jeder dieser Einwirkungen beim Gesammtergebniss der Salzwirkung auf die Agglutination zukommt, müssen wir diesen Antheil bei den verschiedenen Concentrationen jedes einzelnen Salzes gesondert betrachten. Wir wollen einige solcher Combinationen besprechen. Beim $MgCl_2$ genügt in den höheren Concentrationen die Einwirkung des Salzes auf die agglutinirbare Substanz vollständig zur Erklärung der absoluten Hemmung; bei den niederen Salzconcentrationen ist übereinstimmend mit dem Fehlen der Einwirkung des $MgCl_2$ auf Agglutinin und agglutinirbare Substanz auch keine Hemmung bei der Agglutination zu bemerken. Beim $(NH_4)_2SO_4$, durch das die Bakterien ganz unbeeinflusst bleiben, das Serum im Werthe um die Hälfte zurückgeht, könnte diese Einwirkung höchstens eine Hemmung bis $^1/_{10000}$ rechtfertigen, die thatsächlich beobachtete, bis $^1/_{1000}$ reichende dürfte daher eine Componente der reinen Salzwirkung enthalten. Beim $Mg(NO_3)_2$ $^1/_2$ N. werden die Bakterien ebenfalls nicht beeinflusst, das Serum verliert die Hälfte seiner Wirksamkeit. Wenn wir trotzdem auch beim Agglutinationsversuch bei allen Serumconcentrationen nur Spuren von Agglutination bekommen, müssen wir wohl analoger Weise eine reine Salzwirkung auch für diesen Fall annehmen.

Die hemmende Wirkung der Salze auf die Niederschlagsbildung bei Filtraten hat Pick in seiner Arbeit eingehend studirt.

Interessant gestaltete sich eine Versuchsreihe, in der in Anlehnung an Pauli die gleichzeitige Wirkung zweier Salze in wechselnden Concentrationen untersucht wurde. Zwei Salzconcentrationen, von denen jede für sich keine oder nur geringe Hemmung ausübte, zeigten summirt ausgesprochene Hemmungswirkungen beim Agglutinationsversuche. Während NaCl bei 1 N.-Lösung Hemmung bis $^1/_{10000}$, bei 2 N. bis $^1/_{5000}$, bei 3 N. bis



$^1/_{100}$ gab, das $MgCl_2$ aber bis zu 2 N. keine Hemmung aufweist, gaben folgende Combinationen selbst bei $^1/_{100}$ keine Agglutination:

NaCl 1 N + $MgCl_2$ 1 N.
NaCl 1 N + $MgCl_2$ 2 N.
NaCl 2 N + $MgCl_2$ 1 N.
NaCl 2 N + $MgCl_2$ 2 N.
NaCl 3 N + $MgCl_2$ 1 N.
NaCl 3 N + $MgCl_2$ 2 N.

Ausser den Neutralsalzen untersuchten wir eine Reihe von organischen Verbindungen auf ihre agglutinationshemmende Wirkung; Traubenzucker (ges. Lös.), Pepton Witte (ges. Lös.), Coffeïnum natrio-benzoicum (19 Procent), reines Coffeïn (0·62 Procent), zeigten mehr oder minder ausgesprochene Hemmung; dabei werden die Bakterien durch das reine Coffeïn gar nicht beeinflusst, während das Serum (1 ccm Zor.-Ser. IIIa + 9 ccm Coff.-Lös. 0·62 Procent) eine Abnahme seines Ag.-W. von $^1/_{30000}$ bis $^1/_{10000}$ zeigt.

Das Glycerin hemmt in concentrirter Lösung die Agglutination vollständig und scheint die Bakterien inagglutinabel zu machen, ohne ihre Bindungsfähigkeit zu beeinträchtigen. In den Verdünnungen des Glycerins wird das Auftreten der Agglutination verzögert, ähnlich wie bei gesättigter Saponinlösung, welche Erscheinungen wahrscheinlich auf das hohe specifische Gewicht der Lösungen zurückzuführen sind.

Auch auf eine andere Seite der Salzwirkung haben wir unser Augenmerk gerichtet. Von der Vorraussetzung ausgehend, dass die Rolle des Kochsalzes bei der Agglutination keine specifische sein dürfte, untersuchten wir, ob andere chemische Körper es dabei nicht vertreten können. Eine Aufschwemmung von Bakterien in destillirtem Wasser wurde mit einer Serumverdünnung, die ebenfalls mit destillirtem Wasser hergestellt wurde, zusammengebracht, und, nachdem nach 2 Stunden bei 37° keine Agglutination eingetreten war, wurden in Analogie mit den Versuchen von Joos einige Tropfen concentrirter Lösung verschiedener Körper zugesetzt, worauf bald in den Röhrchen Agglutination sich bemerkbar machte. Es zeigte sich auf diese Weise, dass eine ganze Reihe von Neutralsalzen, neutrale Alkaloidsalze, Traubenzucker (salz- und säurefrei), Saponin das Kochsalz vertreten können, während das reine Coffeïn für das Kochsalz nicht eintreten kann. Gleiche Befunde für verschiedene Neutralsalze, sowie für andere krystalloide Körper bringt Friedberger.

Eine kurze Versuchsreihe mit normalen Agglutininen zeigte, dass die Wirkung der Neutralsalze auf diese Agglutination die gleiche ist, wie auf die mit Immunagglutininen.

Auch ergab ein vorläufiger Versuch über den Einfluss gesättigter $MgCl_2$-Lösung auf die Milchpräcipitation durch Lactoserum, dass bei den

Präcipitinen analoge Verhältnisse zu erwarten sein dürften. Diese Ansicht findet eine Stütze in der Beobachtung von Myers, dass die Präcipitation des Eiereiweisses vom Huhn durch das entsprechende Präcipitin in Gegenwart eines Ueberschusses von $(NH_4)_2SO_4$ ausbleibt.

Nach den im Eingang des Capitels erwähnten Befunden Buchner's über die Resistenzerhöhung von Alexinen und Toxinen gegenüber Erhitzung bei Gegenwart hoher Salzconcentrationen müsste man ein ähnliches Verhalten auch bei den Agglutininen voraussetzen. Eine einwandfreie Versuchsanordnung zur Eruirung der Resistenz sowie der eventuellen Resistenzerhöhung des Agglutinins wäre wohl die mit agglutininhaltigem, eiweissfreiem Harn, wie er zuweilen von hochimmunisirten Thieren ausgeschieden werden soll. Es könnte dadurch eine Coagulation der Eiweisskörper, an denen das Agglutinin haftet, sowie ein eventuelles Mitfällen des letzteren vermieden werden. Trotz zahlreicher Bemühungen gelang es uns leider nicht, einen solchen Harn zu finden. Wir benutzten daher die Fähigkeit hoher Salzconcentrationen „den Agglutinationspunkt der Eiweisskörper“ heraufzurücken, um agglutinirendes Serum ohne Ausfällung der Eiweisskörper auf höhere Temperaturgrade zu erhitzen. 1 ccm Serum wurde mit 9 ccm ges. $MgCl_2$-Lösung versetzt und durch 1 Stunde auf 75°, bezw. 80°, durch $^1/_2$ Stunde auf 90° bezw. 100° erhitzt. Agglutinirendes Serum, das man in der Verdünnung $^1/_{10}$ ohne stärkere Coagulation der Eiweisskörper durch 1 Stunde auf 75° eben noch erhitzen kann (Bail), büsste dabei seinen Agglutinationswerth vollständig ein. Das mit ges. $MgCl_2$-Lösung versetzte Zor.-Serum IIIa, das selbst bei Erhitzung auf 100° durch $^1/_2$ Stunde vollkommen klar bleibt, behält dabei noch den Werth von 1000 Ag.-E. Wenn man bedenkt, dass der Agglutinationswerth des Serums durch die Salzzugabe allein von 30000 Ag.-E. auf 10000 Ag.-E. sinkt, erscheint die Einbusse noch geringer. Auffallend ist dabei, dass dasselbe $MgCl_2$ einerseits einen Theil des Agglutinins zu Agglutinoid umwandelt, andererseits auf den unveränderten Rest des Agglutinins resistenzerhöhend wirkt. An dieser Resistenzerhöhung dürfte wohl die durch Salze hervorgerufene Uncoagulirbarkeit der Eiweissstoffe bei diesen Temperaturen einen Antheil haben, wie das auch aus Pick's Versuchen hervorzugehen scheint, der bei Seris, die durch Formol- oder Harnstoffzusatz uncoagulirbar gemacht waren, dieselbe Resistenzerhöhung fand. Dafür, dass die Hitzeempfindlichkeit der im Serum enthaltenen Agglutinine mit der Coagulationstemperatur der darin enthaltenen Eiweissstoffe zusammenhängt, spricht deutlich die von Laveran und Mesnil beobachtete Thatsache, dass das im Rattenserum enthaltene Trypanosomenagglutinin abweichend von den bisher bekannten schon bei 63 bis 65° durch $^1/_2$ Stunde zerstört werden, bei einer Temperatur, bei der eben die Eiweissstoffe des



Rattenserums coagulirt werden. Die eigene Empfindlichkeit des Agglutinins gegen Erhitzung kommt in unseren Versuchen darin zum Ausdruck, dass das auf 100° erhitzte Salzserum unvollkommenere Reactionen giebt, als die auf niedrigere Temperaturen erhitzten.

Zu Ende unserer Untersuchungen war es noch nothwendig, die Einwirkung verschiedener Agentien auf die ausgefallene Verbindung von Agglutinin und agglutinirbarer Substanz zu prüfen. Es genügt eine minimale Menge von Säure, durch welche gerade erst der Umschlag der Reaction bewirkt wird, um den Niederschlag agglutinirter Bakterien aufzulösen. Unter dem Mikroskop sind solche desagglutinirte Bakterien vollkommen isolirt, unbeweglich, erscheinen jedoch auffallend schlank und dünn. Diese letztere Beobachtung wäre vielleicht in Analogie zu bringen mit dem Befund von Harrison, wonach Typhusbacillen nach Auslaugung der agglutinirbaren Substanz durch Pyocyanase viel dünner sind, als normale. Solche Bakterien reagglutiniren weder spontan noch nach sorgfältiger Neutralisirung und Zusatz von frischem Agglutininserum. Man muss also annehmen, dass die Säure entweder mit der Verbindung einen neuen, nicht mehr fällbaren Complex bildet oder aber an die agglutinirbare Substanz herantritt und sie in der oben beschriebenen Weise modificirt. Diese Lösungswirkung kommt verschiedenen anorganischen und organischen Säuren zu, sowie sauren Salzen.

Auch durch Lauge lässt sich eine solche Lösung herbeiführen, nur muss die Menge des Reagens eine bedeutend grössere sein.

Anders verhalten sich die zum Vergleich herangezogenen Niederschläge bei Filtraten. Bei diesen genügen minimale Mengen von Lauge, um die Lösung herbeizuführen, während von Säuren stärkere Concentrationen dazu nöthig sind.

Aehnliche Resultate erzielten wir mit concentrirten Salzlösungen, wenn wir von den ausgefallenen, agglutinirten Bakterien die obere Flüssigkeit abhoben und durch Salzlösung ersetzten. Auch mit Formol und ges. Harnstofflösung machten wir Lösungsversuche, nachdem es durch die Untersuchungen von Blum, sowie von Spiro bekannt war, dass diese Stoffe mit den Eiweisskörpern uncoagulirbare Verbindungen eingehen und gewisse coagulirte Eiweisse lösen. Wir erhielten in der That auch bei unseren Versuchen positive Resultate. Worauf diese Lösung zurückzuführen ist, ob auf die Wirkung dieser Stoffe auf das Agglutinin oder die agglutinirbare Substanz oder auf die fertige Verbindung, darüber geben unsere Untersuchungen keinen Aufschluss. Diese beiden Stoffe lösen übrigens auch die Niederschläge bei Filtraten.



Diesen Lösungsversuchen reihen sich endlich die durch Einwirkung höherer Temperaturen an. Bei Erhitzung ausgefallener, agglutinirter Bakterien auf 70° event. 75° durch $^1/_2$ Stunde tritt Lösung ein, nach 24 Stunden fallen jedoch die Bakterien wieder aus; die auf 80°, 90° und 100° erhitzten werden binnen einigen Minuten aufgelöst und die Flüssigkeit bleibt auch nach 24 Stunden homogen getrübt. Auch diese Bakterien fallen bei Zusatz von frischem Serum nicht aus und es wären bezüglich des Mechanismus dieser Lösung dieselben Eventualitäten in Erwägung zu ziehen, wie oben bei der Einwirkung der Säure.[1]

Versuche, die sich mit der Wirkungsweise und Constitution der Hämagglutinine, sowie mit quantitativen Bindungsverhältnissen der Hämolysine befassen, werden von uns in Fortsetzung der vorliegenden Untersuchungen verfolgt.

[1] In einer nach Abschluss der obigen Arbeit erschienenen Publication berichtet Moro, dass auch der durch Lactoserum in der Milch erzeugte Niederschlag beim Erhitzen sich auflöst.

Litteratur-Verzeichniss.

O. Bail, Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. *Prager med. Wochenschrift.* 1901. Bd. XXVI. Nr. 7.

Derselbe, Fortgesetzte Untersuchungen u. s. w. *Ebenda.* Nr. 12.

Derselbe, III. Mittheilung, betreffend Untersuchungen u. s. w. *Ebenda.* Nr. 32 und 33.

Behring, *Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten.* Th. II. Wien-Leipzig 1900.

Biernacki, Das Verhalten der Verdauungsenzyme bei Temperaturerhöhungen. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXVIII. S. 49.

F. Blum, Ueber eine neue Classe von Verbindungen der Eiweisskörper. *Zeitschrift für phys. Chemie.* Bd. XXII. S. 127.

Bordet, Le mécanisme de l'agglutination. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899 T. XIII. Nr. 3. p. 225.

Derselbe, Mode d'action des sérums préventifs. *Ebenda.* 1896. T. X. p. 207.

Buchner, Ueber den Einfluss der Neutralsalze auf Serumalexine u. s. w. *Archiv für Hygiene.* 1893. Bd. XVII. S. 138.

W. Bulloch u. W. Hunter, Ueber Pyocyanolysin. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVIII. Nr. 25.

Ehrlich, Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums u. deren theoretische Grundlagen. *Klin. Jahrb.* Jena 1898. Bd. VI. S. 299.

Derselbe, Ueber die Constitution des Diphtheriegiftes. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 38. S. 597.

Derselbe, Schlussbetrachtungen. Nothnagel's *Handbuch der int. Medicin.* Wien 1901. Bd. VIII.

Derselbe u. Morgenroth, Ueber Hämolysine. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 10. S. 251. — Nr. 21. S. 569.

O. Förster, Qantitative Untersuchungen über die agglutinirende und bactericide Wirkung des Blutserums u. s. w. *Diese Zeitschrift.* 1897. Bd. XXIV. S. 508/9.

E. Friedberger, Ueber die Bedeutung anorganischer Salze und einiger krystalloïder Substanzen für die Agglutination der Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 8. S 336.

E. Freund, Die Gerinnung des Blutes. In Limbeck's *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes.* Jena 1896. S. 179.

J. Reynolds Green, *Die Enzyme.* Berlin 1901.

Gruber, Theorie der activen und passiven Immunität u. s. w. *Münchener med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 9. S. 207.

Derselbe, Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Ebenda.* 1897. Nr. 17. S 436.

Hahn u. Tromsdorff, Ueber Agglutinine. *Ebenda.* 1900. Nr. 13. S. 413.

Harrison, The agglutinating substance. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 3. S. 115.

Jacoby, Ueber Ricinimmunität. Hofmeister's *Beiträge zur chem. Phys. u. Path.* 1901. I. H. 1/2. S. 51.

Joos, Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI. S. 422.

Kraus, Agglutination und specifische Niederschläge. Vortrag, gehalten in der morphol.-phys. Gesellschaft in Wien. — Diese Arbeit erscheint in *dieser Zeitschrift.*

Landsteiner, Ueber die Folgen der Einverleibung sterilisirter Bakterienculturen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 10. S. 441.

Laveran et Mesnil, Recherches morphologiques et expérimentales sur le Trypanosome des rats. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1900. T. XV. Nr. 9. p. 695.

C. Levaditi, L'action des sels sur l'organisme au point de vue de la génèse des propriétés agglutinatives. *Comptes rend. Soc. Biol.* 1899. p. 757.

v. Lingelsheim, Ueber die Bedeutung der Salze für die baktericide Wirkung des Serums. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVII. S. 131.

Löwenstein, Ueber die Bedeutung der cellulären Immunität. *Prager med. Wochenschrift.* 1901. Bd. XXVI. Nr. 31.

Madsen, Ueber Tetanolysin. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII. S. 214.

Malvoz, Études sur l'agglutination. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1897. XI.

Markl, Untersuchungen üb. Pesttoxine. *Diese Ztschr.* 1901. Bd. XXXVII. S. 401.

Moro, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 44. S. 1073.

Myers, *Journ. of pathol. and bacteriol.* 1900. Vol. VI. p. 415.

Derselbe, Ueber Immunität gegen Proteïde. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVIII. Nr. 8/9. S. 237.



Nasse, Untersuchungen über die ungeformten Fermente. Pflüger's *Archiv.* Bd. XI.

Neisser u. Lubowski, Lässt sich durch Einspritzung agglutinirter Typhusbacillen eine Agglutininproduction hervorrufen? *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 13. S. 483.

Neisser u. Wechsberg, Ueber das Staphylotoxin. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI. S. 299.

Nicolle, Recherches sur la substance agglutinée. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898. T. XII. Nr. 3. p. 161.

Nicolle et Trénel, De la nature de la combinaison etc. *Comptes rend. Soc. Biol.* 1900. p. 1088.

Nolf, Contribution à l'étude des sérums antihématiques. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1900.

Paladino-Blandini, Ricerche sulle sostanze attive nelle tifo-culture. *Riforma medica.* 1901. Nr. 90. p. 171.

Pauli, Die physikalischen Zustandsänderungen der Eiweisskörper. Pflüger's *Archiv.* 1899. Bd. LXXVIII. S. 315.

Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XI. S. 393.

Pick, Hofmeister's *Beiträge zur chemischen Physiologie u. Pathologie.* Bd. I.

Radziewsky, Beitrag zur Kenntniss des Bacterium coli. *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXIV. S. 440.

Rehns, Contributions à l'étude de l'immunité acquise. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1900. p. 1058.

Sachs, Immunisirungsversuche mit Immunkörper beladenen Erythrocyten *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 13. S. 491.

Schmidt, Ueber die Beziehungen des Kochsalzes zu einigen thierischen Fermentationsprocessen. Pflüger's *Archiv.* Bd. XIII.

Spiro, Ueber die Beeinflussung der Eiweisscoagulation durch stickstoffhaltige Substanzen. *Zeitschrift für phys. Chemie.* 1900. Bd. XXX. S. 182.

Tobiesen, Ueber den diagnostischen Werth der Widal'schen Serumreaction bei Febris typhoïdea. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1901. Bd. XLIII. H. $^1/_2$. S. 147.

Van de Velde, Influence de la chaleur etc. *Bull. Ac. R. Med. Belg.* 27 mars 1897.

Widal et Sicard, Études sur l'agglutination. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1897. T. XI.

Dieselben, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1897. p. 116.

Winterberg, Untersuchungen über das Typhus-Agglutinin und die agglutinirbare Substanz der Typhusbacillen. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII. S. 375.



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Erwiderung.

Von

Stabsarzt Dr. **Schüder.**

In Band XXXIX dieser Zeitschrift S. 516 und 517 bekämpft Schumburg die von mir aufgestellten Anforderungen an die Methodik der Prüfung von Desinfectionsmitteln[1] und will kurzer Hand beweisen, dass dieselben „zu einem theoretischen Schemen zusammen schrumpfen".

Seine Beweisführung ist folgende:

Zuerst greift Schumburg aus meinen Gesammtausführungen überhaupt nur einen Satz, den die Versuche mit Choleravibrionen behandelnden Schlusspassus, heraus unter besonderer Hervorhebung einiger Worte, auf die ich noch zurückkomme.

Dann schliesst er folgendermaassen: „Wenn ich die Forderung aufstelle, dass **nach** vollendeter Desinfection die ganze dem Versuch dienende Wassermenge auf entwickelungsfähige Keime durchsucht werde, dann verlange er mit demselben Recht (?), dass die ganze zum Versuch benutzte sterilisirte (!!) Wassermenge **vor** der Infection und Desinfection nach Choleravibrionen (!!) durchsucht werde und zwar gleichfalls unter Benutzung des Anreicherungsverfahrens. Wenn ich diese Forderung erfüllen wolle, bliebe mir kein Wasser mehr zum Versuch, der Versuch könne nicht ausgeführt werden, folglich seien meine Principien unerfüllbar!"

[1] Ueber das Hünermann'sche Verfahren der Wasserdesinfection nebst Bemerkungen über die bei der Prüfung derartiger Desinfectionsmittel anzuwendenden Untersuchungsmethoden. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 379 ff.



Schumburg stellt sich also zunächst auf den Standpunkt, dass er glaubt, ein Wasser, welches **sterilisirt** ist (bei meinen Versuchen an 3 Tagen 1 bis 3 Stunden), auf **lebende Choleravibrionen** durchsuchen zu müssen; und was er hier in Betreff der Choleravibrionen sagt, muss er logischer Weise auch für Typhus- und Ruhrbacillen u. s. w. nöthig halten, denn meine Anforderungen an die Prüfung der Desinfectionsmittel, über welche er insgesammt zu einem vernichtenden Urtheil zu kommen glaubt, beruhen genau so auf Versuchen mit anderen pathogenen Keimen, wie mit Choleravibrionen, und Schumburg verlangt ausdrücklich „als Gegenleistung ebenso strenge Controlen, wie ich Forderungen an die Technik der Desinfectionsprüfung stelle".

Zweitens will Schumburg „mit demselben Recht" wie ich nach dem Desinfectionsversuch schon vorher die ganze zu benutzende (nebenbei sterilisirte!) Wassermenge auf die bei dem Versuch in Frage kommende pathogene Keimart untersuchen. — „Mit gleichem Recht"? Wozu will Schumburg ein Wasser, in welches zur Erprobung eines Desinfectionsmittels Cholera- oder Typhus- oder Ruhrbacillen absichtlich hineingesät werden, vorher noch daraufhin durchsuchen, ob die gleiche Keimart in dem Wasser schon vorhanden ist? Ein Desinfectionsmittel, wenn es die Probe bestehen soll, muss doch beide in gleicher Weise vernichten! Wo bleibt hier das gleiche Recht vor und nach dem Desinfectionsversuch? Ob z. B. Schumburg's Bromverfahren in einem Wasser nur die vor der künstlichen Infection schon vorhandenen Cholera-, Typhus- Ruhrkeime u. s. w. oder erst die absichtlich eingesäten nicht vernichtet, bleibt sich doch in Bezug auf praktische Unbrauchbarkeit des Verfahrens ganz gleich!

Ich komme nun noch zu den schon erwähnten, von Schumburg aus dem ganzen Zusammenhang heraus citirten Worten: „Ein Controlversuch hat nur nachzuweisen, dass das zu den Versuchen benutzte Wasser keine Rothbildner vorher enthalten hat." Dieser Satz bezieht sich, wie aus meinen ganzen Ausführungen klar hervorgeht, einzig und allein auf den einen bestimmten Fall, dass man Choleravibrionen, um Zeit und Mühe zu sparen, in einem nichtsterilisirten Wasser einem Desinfectionsmittel aussetzen will, weil in diesem Fall eine chemische Reaction den Ausschlag geben soll. Nun, wem die von mir nur für diesen einen einzigen Fall vorgeschlagene gewöhnliche Controle auf die im Wasser doch im Ganzen recht selten vorkommenden, Indol und Nitrit bildenden Bakterien (sogenannte Rothbildner) nicht genügt, der mag, wie ich es auch mehrfach bei Versuchen mit Cholera und bei allen anderen pathogenen Keimen ausschliesslich gethan habe, das zu benutzende Wasser vorher



sterilisiren,[1] oder nebenher noch das Plattenverfahren zum Nachweis der Choleravibrionen anwenden.

Wenn Schumburg noch anführt, dass ich auf Platten, die mit sorgfältig sterilisirtem Wasser und Choleravibrionen beschickt waren, Colonieen sah, so stammten dieselben selbstverständlich nicht aus dem sterilisirten Wasser, sondern waren zufällige Verunreinigungen, die beim Plattenverfahren nicht immer zu vermeiden sind.

Die Würdigung der Beweiskraft der von Schumburg aufgestellten Theorie, — welche meine geforderten Prüfungsmethoden für Desinfectionsmittel zu theoretischen Schemen zusammenschrumpfen lassen soll — nämlich, dass man ein **sorgfältig sterilisirtes** Wasser, in welches zwecks Prüfung eines Desinfectionsmittels absichtlich pathogene Keime hineingesät werden sollen, schon **vorher** auf das etwaige Vorkommen dieser Keimarten untersuchen soll, und zwar gleich in solcher Menge, dass für den geplanten Versuch **nichts** übrig bleibt, überlasse ich dem Leser!

Schliesslich bitte ich Vorstehendes als mein Schlusswort in der Controverse gegen Schumburg, betreffend die von mir vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden, anzusehen.

---

[1] Schumburg führt noch an, dass A. Pfuhl „in sterilisirtem Versuchswasser Rothbildner gefunden, die nicht Choleravibrionen waren". Wäre dies der Fall gewesen, so war das Wasser eben nicht steril. A. Pfuhl hat aber nur gesagt (*diese Zeitschrift*, Bd. XXXIX, S. 531, Absatz 3): „denn selbst durch die bei den Versuchen nie ganz zu vermeidenden Verunreinigungen können Rothbildner nachträglich (!) in die Culturflüssigkeiten gelangen. Auch an thermophile Dauerformen ist zu denken." An etwas denken und etwas gefunden haben, ist immerhin ein grosser Unterschied. So lange A. Pfuhl die vermeintlichen Rothbildner aus sterilem Wasser nicht reingezüchtet hat und ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber den üblichen Sterilisationsmethoden in der Bakteriologie nachgewiesen hat, ist mit denselben überhaupt nicht zu rechnen.



Zu der „Schüder'schen Entgegnung" bezüglich des Bromverfahrens zur Trinkwasser-Reinigung.

Von

Dr. **Schumburg**,
Oberstabsarzt und Privatdocent in Hannover.

Nach allgemeiner Gepflogenheit und, soweit ich weiss, auch nach den Festsetzungen der medicinischen Pressvereinigung steht mir, als dem angegriffenen Autor, ein Schlusswort zu, das aber in Rücksicht auf die Leser dieser Zeitschrift kurz ausfallen soll, obschon ich Schüder auf seine Ausführungen in Band XXXIX, S. 379ff., dieser Zeitschrift gern bewiesen hätte, wie das Bromverfahren in der Anwendung für 100 Liter in der That eine praktisch brauchbare Form gewonnen hat, auch wenn nur Litergefässe (Kochgeschirre) zur Verfügung stehen, wie die Pulvermischung zur Beseitigung des Broms sich gut löst, besser als die Tabletten, auf die ich verzichtet habe, und Anderes mehr. Ich hoffe, Gelegenheit zu finden, in persönlicher Aussprache hierüber wie über die genauen Einzelheiten der Schüder'schen Versuchsanordnung die Meinungsverschiedenheiten zwischen Schüder und mir nach der einen oder nach der anderen Seite hin aufzuklären.

Nur zwei Punkte muss ich vor der Oeffentlichkeit noch berühren.

Zunächst ist der Peihoversuch von Morgenroth und Weigt[1] für die Brauchbarkeit der Brommethode in keiner Weise Ausschlag gebend. Habe ich selbst doch schon in meinen ersten Veröffentlichungen erklärt, dass gewisse Wasserbakterien (sicherlich auch eine Reihe Sporenbildner) harmloser Art durch 0·06 pro mille freien Broms nicht abgetödtet werden. Ruhrbakterien aber darf man mit diesen nicht in gleiche Reihe stellen,

[1] *Hygienische Rundschau.* 1901. Nr. 16.



sondern eher mit Typhusbacillen; leider ist die Einwirkung des Broms auf die Ruhrbacillen noch nicht studirt, selbst von Morgenroth nicht, obwohl er hierzu die beste Gelegenheit und, bei Abgabe eines negativen Urtheiles, wohl auch die Pflicht gehabt hätte.

Dann muss ich noch meine frühere Behauptung begründen, nämlich dass auch im Institut für Infectionskrankheiten im Jahre 1897 die baktericide Kraft des Broms 0·06:1000 auf pathogene Bakterien von Vagedes und v. Schab festgestellt wurde. Diese Behauptung erklärt Schüder für „einen ganz gewaltigen Irrthum"; Herr Proskauer hätte ihm erzählt, die Untersuchungen wären „nichts weniger als zufriedenstellend" ausgefallen.

Nun, dieser Irrthum liegt auf Seite des Herrn Schüder oder vielmehr seines Gewährsmannes des Herrn Proskauer. Ich habe nämlich in meinem Protokollbuch Protokolle von drei Versuchen eingeheftet gefunden, die, geschrieben von Herrn v. Schab, die baktericide Kraft des Broms behandeln. Ich lasse die drei Versuche, von denen die beiden ersten von Herrn v. Schab, der dritte von Herrn Vagedes — beide damals commandirt zum Institut für Infectionskrankheiten — angestellt sind, hier wortgetreu folgen.

I. Versuch (v. Schab).

a.	b.
1 Liter Leitungswasser und Canaljauche āā. Zusatz von $^1/_2$ Agarcultur (24stündig) Cholera.	1 Liter Canaljauche. Zusatz von $^1/_2$ Agarcultur (24stündig) Cholera.

Controlgelatineplatten dieser Mischungen ($0 \cdot 5^{ccm}$ 20°).

Nach 24 Stunden reichlich zahlreich verflüssigende; Choleranachweis.	Nach 24 Stunden überaus reichlich; wie bei a.

Desinfection der Gemische. Beständiges Umrühren mit Glasstab. Neutralisation nach ca. 7 Minuten. Reaction: Amphoter. Zugedeckt stehen lassen.

15 Minuten später Gelatineplatten giessen ($0 \cdot 5^{ccm}$).

Nach 48 Stunden 53 Keime, Wurzelbacillen und verflüssigende. Keine Cholera nachweisbar.	Nach 24 Stunden reichlich Keime, auch verflüssigende; Cholera nicht nachweisbar.

35 Minuten später werden von jedem desinficirten Gemisch je 50^{ccm} in sterile Kölbchen gebracht, dort mit steriler Cholerapeptonlösung versetzt und in 37°-Brütschrank gebracht.

Nach 24 Stunden reichlich Wachsthum. Indolprobe + + +.	Nach 24 Stunden + + + Indolprobe, doppelt so stark wie bei a.

(Der Controlversuch ergiebt, dass im Schöpfwasser ein starker Indolbildner gegenwärtig ist.)



II. Versuch (v. Schab).

a.	b.
10 ccm Canaljauche auf 1 Liter Leitungswasser. 1/2 Agarcultur (24-stündig) Typh. abd.	100 ccm Canaljauche auf 1 Liter Leitungswasser. 1/2 Agarcultur (24-stündig) Typh. abd.

Controlgelatineplatten (0·5 ccm).

Nach 24 Stunden reichliches Wachsthum.	Nach 24 Stunden reichliches Wachsthum.

Desinfection 5 Minuten lang.

Giessen von Gelatineplatten (0·5 ccm).

Nach 24 Stunden ohne Wachsthum. Nach 48 Stunden 5 Keime.	Nach 24 Stunden ohne Wachsthum. Nach 48 Stunden ca. 40 gleichartige Colonieen, die als typh. nicht anzusprechen sind.

20 Minuten nach Zusatz der Bromlösung werden von jeder Mischung 50 ccm in ein Kölbchen gebracht. Brütschrank 37° (ohne Peptonanreicherung).

Nach 24 Stunden leichte Trübung. Bei Agarplattenausstrich (1 Oese) ca. 30 Colonieen (keine typhusverdächtige Colonie).	Nach 24 Stunden mässig starke Trübung. Bei Agarplattenausstrich reichliche Colonieen (keine typhusverdächtige Colonie).

III. Versuch (Vagedes).

1 Liter Leitungswasser mit 1 Oese Faeces hum. versetzt, dann mit Choleracultur. Nach der Desinfection Gelatineplatten

1. 1·0 ccm 2 Colonieen Bact. coli
2. 0·5 „ 0
3. 0·1 „ 0.

Ca. 50 ccm des desinficirten Gemisches werden 3 Tage im Brütschrank (37°) gehalten, davon Material entnommen und Gelatineplatten gegossen:

1. 1·0 ccm
2. 0·5 „
3. 0·1 „

} Bact. coli überall reichlich vorhanden; Cholera nicht nachweisbar.

Weitere 50 ccm des desinficirten Gemisches werden mit Peptonlösung versetzt und 48 Stunden bei 37° gehalten; nach dieser Zeit Gelatineplatten gegossen:

1. 1·0 ccm
2. 0·5 „
3. 0·1 „

} Ueberall reichl. Wachsthum von Coli; verflüssigende Wasserbakterien zieml. zahlreich; Cholera nicht nachweisbar.

Diese Versuche sprechen für mich, nicht für Schüder; der „ganz gewaltige Irrthum“ trifft Schüder, nicht mich. Ich kann mich also auf mein Protokollbuch besser verlassen, als Herr Proskauer, der Gewährsmann Schüder's, auf sein Gedächtniss.

Im Uebrigen stimme ich mit Schüder in der Forderung überein, dass ein Trinkwasser-Desinfectionsmittel alle pathogenen Keime des Trinkwassers vernichten muss. Thut es das nur zum (wenn auch allergrössten) Theile oder hemmt es nur die Entwickelung der Bakterien, so ist es durchaus zu verwerfen. Schüder citirt mich selbst[1] ganz mit Recht: „Die Entwickelungshemmung ist nur eine halbe That. Die Erfahrung, namentlich auf dem Gebiete der Epidemiologie und Desinfection, lehrt tausendfach, dass eine halbe prophylaktische Maassregel, die Laien und selbst Aerzte für eine ganze erachten, mehr Unheil stiftet, als wenn gar keine Vorbeugungsmaassregeln getroffen wären.“ Dies gilt auch vom Bromverfahren. Ich selbst wäre der Erste und Eifrigste, der vor dem Bromverfahren warnte, wenn seine Unzuverlässigkeit bewiesen würde. Bisher ist das nach meiner Ueberzeugung nicht geschehen und es wird mir daher Niemand verargen, wenn ich, bis die Widersprüche zwischen Schüder und mir geklärt sind — eine Aufgabe, an deren Lösung ich mich rege betheiligen werde —, an der Wirksamkeit des Bromverfahrens festhalte.

---

[1] Ueber die Desinfection des Harnes bei Typhusbakteriurie durch Urotropin. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium der Universität zu Brüssel.]
(Director Dr. Funck.)

Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination.

Zweiter Theil.[1]

Von

Dr. A. Joos.

In dem zweiten Theile dieser Arbeit wollen wir experimentell nachweisen, dass die Agglutination eine chemische Reaction ist, dass dabei eine wahre Verbindung stattfindet, und dass diese Verbindung mit der Bildung eines neuen Körpers endet. Wir betrachten am Schlusse dieses Abschnittes die Wirkung anderer Salze im Agglutinationsphänomen.

§ 1. Die Agglutination ist eine chemische Verbindung.

Wir haben gesehen, dass die Agglutination eine Verbindung dreier Substanzen ist, von denen zwei ganz specifisch zu betrachten sind: die agglutinirende und die agglutinirbare Substanz; während die dritte, das Salz, nicht specifisch ist.

Wie haben wir den Ausdruck „Verbindung" zu verstehen? M. a. W.: Vollzieht sich die Vereinigung dieser drei Substanzen nach den Grundgesetzen der Chemie und muss die Agglutinationserscheinung in die Gruppe der chemischen Verbindungen im eigentlichen Sinne eingereiht werden? Oder müssen wir diese Erscheinung zur Classe jener noch unvollständig erklärten Phänomene zählen, welche weder den allgemeinen Gesetzen der Chemie folgen, noch als wahre chemische Verbindungen, wie z. B. einige Färbungserscheinungen, betrachtet werden können? Es ist bekannt, dass

[1] S. Bd. XXXVI. S. 422 ff.



gewisse pflanzliche oder thierische Fibern den Lösungen die in ihnen aufgelösten Farbstoffe entziehen. Diese Reaction, welche unter allen Proportionen aufzutreten scheint, welches auch immer die relativen Mengen der vorhandenen Substanzen sein mögen, wird gewöhnlich nicht als wahre chemische Verbindungen, sondern als Aeusserungen physikalischer Kräfte angesehen. Gewisse Autoren betrachten sie als Erscheinungen der molecularen Fixation oder der Porosität. Das organische und das färbende Molecül haften sich mehr oder minder energisch an einander, doch entsteht aus dieser Einigung keine bestimmte chemische Zusammensetzung, indem keine constante Beziehung zwischen den Molecülen der in Frage kommenden Species besteht.

Wir haben uns vorgenommen, durch quantitative Untersuchungen zu zeigen, ob die Verbindung der specifischen Substanzen des Serums und der Bacillen mit dem Salze eine chemische Verbindung im eigentlichen Sinne sei, oder ob dieselbe als das Ergebniss der Festsetzung heterogener Partikelchen ohne Dazwischenkunft chemischer Kräfte angesehen werden muss. Wenn diese letztere Hypothese erwiesen wäre, so wäre die Agglutination einer in Folge der Intervention physischer Kräfte herbeigeführten moleculären Fixation zuzuschreiben, welche an gewisse Erscheinungen der Porosität erinnert (z. B. das Festhalten gewisser Farbstoffe durch Knochenkohle), welche von Chevreul als „capilläre Affinität" bezeichnet wurden.

Es handelt sich demnach um zwei Hypothesen:

1. Entweder ist die Verbindung chemischer Ordnung und muss den Grundgesetzen der Chemie, besonders dem Gesetze der constanten Proportionen folgen.

2. Oder aber sie ist physikalischer Ordnung und die Reaction wird eintreten, ohne dass irgend eine beständige Beziehung unter den relativen Mengen der in die Reaction eintretenden Substanzen beobachtet werden könnte.

Wir werden in diesem Abschnitt untersuchen, ob der Agglutinationsvorgang dem Gesetze der constanten Proportionen folgt.

Wir haben bereits vorher einige Versuche citirt, welche der Vermuthung Raum geben, dass die Agglutination von einer wahren chemischen Verbindung herrühre.

So haben wir gesehen, dass wir, wenn ganz salzfreie Mikroben mit agglutinirender Substanz imprägnirt sind, durch Zusetzung von NaCl in kleinen Dosen eine fractionirte Agglutination erhalten, so wie auch ein fractionirter Niederschlag zu erhalten ist, wenn einer Lösung nach und nach ein Reagens zugesetzt wird, welches das Salz, das sich darin aufgelöst



befindet, zum Niederschlage bringen kann. Und dieser bakterielle Niederschlag ist vollkommen proportionell der Menge des Salzes, welche zugesetzt wurde, wovon man sich leicht auf verschiedene Arten überzeugen kann.

Erstens kann man die Agglutination in engen Reagensgläsern, auf welchen man mittels einiger Feilstriche gleiche Raumeinheiten angezeichnet hat, hervorrufen. Sobald sich der Niederschlag abgesetzt hat, sieht man sehr deutlich, dass der Bodensatz, welcher durch 1 mg hervorgerufen ist, nicht derselbe ist als der, welcher durch 2, 3 bis 10 mg NaCl erzeugt wird. Wir bemerken, dass das Volumen des Niederschlages niemals ganz genau proportionell der beigefügten Salzmenge ist, denn je mehr dieses Volumen zunimmt, um so mehr häuft er sich zusammen. Doch findet man in Niederschlägen, welche unter denselben Bedingungen durch verschiedene (doch sehr kleine) Dosen von NaCl erhalten wurden, sehr charakteristische und constante Unterschiede.

Zweitens kann man einer Reihe von Reagensgläsern, welche alle dieselbe Menge dialysirter Emulsion und Serum enthalten, verschiedene Quantitäten von Salz zusetzen und den Niederschlag centrifugiren; die oben schwimmende Flüssigkeit wird hierauf decantirt und der Bodensatz in ganz gleichen Mengen destillirten Wassers emulsionirt. Hierauf vergleicht man die Dichtigkeit der Emulsionen durch die in der Chemie gebräuchlichen colorimetrischen Verfahren.

Man kann auch beweisen, dass für eine gegebene Mischung von Serum und Typhusemulsion ein bestimmtes Gewicht von NaCl immer dasselbe Niederschlagsquantum liefert.

In diesen Versuchen constatirt man nun, dass eine ganz bestimmte und gleichbleibende Beziehung zwischen der Menge des erhaltenen Niederschlages und der Menge des beigesetzten Salzes besteht. Diese Thatsachen sind daher vollkommen identisch mit jenen, welche den fractionirten Niederschlag einer salzigen Lösung charakterisiren. Die Verbindung der agglutinirenden und agglutinirbaren Substanz bildet eine Zusammensetzung, welche nur dann ausfällbar wird, wenn man in ihre Molecüle Salz einführt, und diese Verbindung vollzieht sich in sehr bestimmten Proportionen.

Wir können auch beweisen, dass, um eine bestimmte Typhusemulsion zu agglutiniren, ein bestimmtes Salzquantum nöthig ist. Es ist gleichgültig, ob man dieses Quantum auf einmal oder in mehreren Fractionen der Emulsion beifügt.

Andererseits haben wir gleichfalls gesehen, dass es zur Hervorbringung der Agglutination genügt, wenn man mit Salz imprägnirten Mikroben agglutinirende Substanz zusetzt. Es ist durchaus nicht nothwendig, dass die Lösung Salz enthalte, um die Erscheinung auftreten zu lassen. Dieser



Umstand schiebt, unseres Erachtens, jene Theorien bei Seite, welche die Agglutination als ein physikalisches Phänomen betrachten. Des Weiteren spricht es auch für unsere Ansicht, dass auch ganz geringfügige Mengen von Salz genügen, um die mit agglutinirender Substanz imprägnirten Bakterien zum Niederschlage zu bringen.

Wir führen nur die vorstehenden Beobachtungen an; wenn man sich jedoch die Mühe nimmt, die im ersten Theile dieser Arbeit angeführten Experimente aufmerksam zu prüfen, so wird man finden, dass sie alle für die chemische Natur des Agglutinationsvorganges sprechen.

Wir können auch durch analogere, wie die hier erwähnten Experimente nachweisen, dass dieselbe Menge agglutinirbarer Substanz jeweils durch dieselbe Menge agglutinirender Substanz niedergeschlagen wird.

Experiment: Vorerst bestimmen wir genau die kleinste Menge von Serum, welche nöthig ist, um eine Typhusemulsion (durch Einrührung einer 24 stündigen Cultur auf Agar in 10 ccm physiologischer Lösung bereitet) im Verlaufe von etwa einer Stunde vollständig zu agglutiniren.

Nach Feststellung dieser Einheit bereiten wir einige Reagensgläser, welche jedes genau dieselbe Menge einer und derselben bakteriellen Emulsion enthalten. Wir setzen dem ersten Reagensglas eine beliebige Menge von Serum zu, um eine vollständige Agglutination zu erhalten; den anderen setzen wir verschiedene Bruchtheile dieser Menge bei und stellen Alles während einer Stunde bei 37° in den Brütschrank. Das Volumen der Niederschläge wird offenbar in den verschiedenen Gläsern verschieden sein. Wir centrifugiren nun und, nach Decantirung der oben schwimmenden Flüssigkeiten, fügen wir bei allen eine neue Quantität Serumlösung bei und setzen die Mischung nochmals bei 37° in den Brütschrank. In den Gläsern, welche noch Typhusemulsion enthalten, bildet sich ein Niederschlag, welcher in allen gleich ist, da sie alle dieselbe Serummenge erhalten haben. Wir centrifugiren neuerdings und fügen den decantirten oben schwimmmenden Flüssigkeiten eine neue Dosis von Serum zu. In den noch trüben Flüssigkeiten bildet sich eine neue Agglutination, und wenn wir diese Versuche fortsetzen, so können wir beweisen, dass, um die ganze agglutinirbare Substanz einer Typhusemulsion zu agglutiniren, jedem Theile eine eben solche Menge von Serum zugesetzt werden muss, als nöthig ist, um, auf einmal zugesetzt, die vollständige Agglutination zu erzeugen.

Man kann sich leicht überzeugen, dass das Volumen des erhaltenen Niederschlages proportional ist der der Mischung beigefügten Serummenge.



Diese Experimente ergänzen daher die vorhergehenden. Im Vereine thun sie dar, dass es zur vollständigen Agglutination einer bestimmten Menge mikrobischer Emulsion (die also eine genau bestimmte Menge agglutinirbarer Substanz enthält), einer bestimmten Menge von Serum und einer bestimmten Menge von Salz bedarf. Es findet sich demnach in dieser Erscheinung das Gesetz von den constanten Proportionen in Geltung.

Unsere Versuche beweisen vielleicht nicht, dass dieses Gesetz vom rein chemischen Gesichtspunkte aus genau eingehalten wird, da wir die absoluten Mengen der in die Verbindung eintretenden Elemente nicht mit strenger Genauigkeit erheben können. Da wir uns hier aber noch unbekannten Körpern gegenüber befinden, welche unmöglich in ihrem reinen Zustande gewonnen werden können, so erachten wir dieses Gesetz als genügend nachgewiesen, da wir beweisen konnten, dass eine relative Menge einer der Substanzen sich immer mit denselben relativen Mengen der beiden anderen verbindet. Wir müssen thatsächlich annehmen, dass gleiche Mengen derselben mikrobischen Emulsion immer eine gleiche absolute Quantität agglutinirbarer Substanz enthalten. Ebenso enthalten gleiche Mengen von Serumlösungen dieselben absoluten Mengen agglutinirender Substanz.

Wir glauben damit das Gesetz der bestimmten Proportionen dargethan zu haben, da wir bewiesen haben, dass eine gegebene Menge bakterischer Emulsion sich immer mit einer gleichbleibenden Menge von Serumlösung bindet, um eine bestimmte Zusammensetzung zu ergeben. Was die Salzmenge betrifft, die dazu nöthig ist, so lässt sich dieselbe leicht experimentell erheben.

Wenn man aber die Bedingungen des Experimentes ein wenig ändert, kann man sehr verschiedene Resultate erhalten. Z. B.: Wir haben bei einem vorausgegangenen Versuche die kleinste Serumdosis gesucht, welche eine Typhuscultur, in 10 ccm physiologischem Wasser aufgeschwemmt, vollständig agglutinirt. Diese kleinste Dosis ist z. B. 2 ccm einer verdünnten Lösung. Anstatt aber diese Serumlösung auf eine Typhuscultur einwirken zu lassen, bringen wir in ein Reagensglas 2 ccm der Serumlösung und dann bloss $^1/_2$ Cultur von Typhus und so viel physiologische Lösung als nöthig ist, um 10 ccm zu fällen. Nachdem die Agglutination stattgefunden hat, centrifugiren wir, rühren $^1/_2$ Typhuscultur in die oben schwimmende Flüssigkeit und bringen Alles bei einer Temperatur von 37° zurück. Wir sollten eine neue Agglutination constatiren müssen, da die Mischung im Anfang genug Serum enthielt, um eine ganze Cultur zu agglutiniren. Doch bildet die Flüssigkeit keine Spur von Niederschlag und bleibt immer trübe und homogen. Dieser Versuch erscheint im



ersten Augenblicke im Widerspruch mit den ersten, da sich eine gleiche Dosis agglutinirender Substanz unterschiedslos mit verschiedenen Mengen agglutinirbarer Substanz verbindet.

Wenn man aber diesen Versuch vervollständigt, so constatirt man leicht, dass die Niederschläge, welche in diesen verschiedenen Fällen erhalten worden sind, nicht dieselben Eigenschaften besitzen.

Um dies zu beweisen, haben wir das folgende Experiment zu machen:

Experiment: Man nimmt vier Reagensgläser, deren beide ersten, A und B, eine agglutinirende Serumdosis und eine Agarcultur in 10 ccm physiologischer Lösung eingerührt enthalten; die beiden anderen, C und D, enthalten auch eine Agarcultur, gleichfalls in 10 ccm physiologischer Lösung eingerührt, und ein Multiplum der einfachen agglutinirenden Serumdosis (ohne Ueberschuss). Das Ganze wird auf 37° gebracht und hierauf centrifugirt, um die Niederschläge zu agglomeriren. Diese letzteren werden in 10 ccm physiologischer Lösung aufgeschwemmt und in die Emulsionen der Niederschläge A und C wird 1 Typhuscultur beigefügt. Alles wird während einiger Stunden bei 37° in den Brütschrank gesetzt, und man lässt die Niederschläge sich wieder ganz von Neuem bilden.

Man bemerkt sodann, dass die in dem Glase A zugesetzte Cultur in der Flüssigkeit suspendirt geblieben ist, und dass sie das Volum des Niederschlages nicht vergrössert hat.

Im Gegentheil hat sich die Höhe des Niederschlages, der sich in C gebildet hat, erheblich vermehrt, und das Volumen des Bodensatzes übersteigt beträchtlich das Volumen des in D enstandenen Niederschlages. Es ist klar, dass sich ein Theil der agglutinirenden Substanz, welche sich in der ersten Agglutination mit der agglutinirbaren Substanz verbunden hat, auf die agglutinirbare Substanz der, in der nach Centrifugirung beigefügten frischen Cultur enthaltenen Mikroben fixirt hat.

Vorübergehend wollen wir bemerken, dass es sich hier nicht um eine mechanische Mitreissung handelt, weil, wenn man anstatt der Typhusbacillen andere Mikroben, z. B. das Bacterium coli oder Choleravibrionen, zusetzt, das Volumen des Niederschlages nicht grösser wird und der zugesetzte Coli oder Cholera in der Flüssigkeit in Emulsion verbleibt.[1]

Es besteht daher ein bedeutender Unterschied zwischen den Zusammensetzungen, welche man erhält, wenn man dieselbe Menge agglutinirender mit verschiedenen Mengen agglutinirbarer Substanz verbindet. Die

[1] Um in diesem Controlversuch eine ganz typische Erscheinung zu erzeugen, ist zu empfehlen, sehr bewegliche Bakterien zu benutzen, da diese letzteren leichter in der Emulsion bleiben und nicht so rasch wie unbewegliche durch den sich bildenden Niederschlag mitgerissen werden.



Verbindung, welche das Minimum der agglutinirbaren und das Maximum der agglutinirenden Substanz (die Maximalverbindung) enthält, ist sehr stabil und kann sich mit neuen Mengen agglutinirbarer Substanz vereinigen, und so neue Verbindungen ergeben. Wenn wir die Action der agglutinirbaren Substanz mit der Action einer mehrbasischen Säure, welche sich mit den Basen in mehreren Proportionen verbinden kann, vergleichen, so geben wir von der Erscheinung ein klares, aber vielleicht etwas unrichtiges Bild. Die erhaltenen Verbindungen sind mehr oder weniger stabil je nach ihrem Saturationsgrad. Der stabilste ist die Maximalverbindung, welche am meisten agglutinirender Substanz enthält. Doch ist die Action der specifischen Substanzen und des Salzes auf einander nicht so energisch wie die, welche die Verbindung einer Säure mit einer Base charakterisirt; sie kann besser mit der Doppelsalzbildung verglichen werden.

Das oben erwähnte Experiment zeigt uns, dass die Verbindung dieser Substanzen sich in verschiedenen Proportionen vollzieht, um verschiedene Körper zu bilden. Um unsere Ansicht noch fester zu begründen, wollen wir die Unterschiede dieser verschiedenen Verbindungen feststellen.

Experiment: Wir nehmen eine Reihe von Reagensgläsern, in welche wir eine gleiche Menge Emulsion von Typhusbacillen in physiologischer Lösung (z. B. 2 ccm entsprechend eine Agarcultur) geben. Hierauf setzen wir stufenweise steigende Mengen von Serum zu, welches in NaCl-Lösung so verdünnt ist, dass z. B. 1 ccm der Verdünnung beiläufig einer einfachen agglutinirenden Dosis entspricht.

Hierauf setzen wir je nachdem 0·1, 0·5, 1·0, 1·5, 2·0 . . . 8·0 ccm der Lösung von Typhuserum zu. (Wir werden nun jedes Reagensglas nach der Menge von diluirtem Serum bezeichnen, welche es enthält.) Die Agglutination vollzieht sich zwar in allen Gläsern, doch mit verschiedener Intensität, und zwar langsam dort, wo wenig Serum enthalten ist, und rasch, fast augenblicklich dort, wo viel vorhanden ist. Nach einer Stunde Verweilens bei 37° zeigt sich der Niederschlag in den Gläsern, welche viel Serum enthalten, gut angesammelt, während in den zu serumarmen Gläsern noch die Flocken in der Flüssigkeit schwimmen und der Niederschlag spärlich ist.

Alle diese Mischungen werden hierauf centrifugirt, um den Niederschlag am Boden zu sammeln, und die oben schwimmende Flüssigkeit wird decantirt. Diese Flüssigkeit ist in dem Röhrchen 0·1 und 0·5 sehr trübe, nur wenig opalescirend in dem Glase 1·0, und in den übrigen ganz durchsichtig. Die Agglutination ist daher in den beiden ersten unvollständig, vollkommen aber in dem dritten und es ist wahrscheinlich, dass die folgenden einen Ueberschuss von nicht zur Verwendung gelangtem



Serum enthalten. Wenn wir in die Gläser, welche die durchsichtige Flüssigkeit enthalten, einige Oesen Cultur zusetzen und Alles bei 37° in den Brütschrank stellen, sehen wir, dass in den Röhrchen, welche 8·0, 7·0, 6·0 ccm Serum enthalten, sich rasch ein Niederschlag bildet. In dem Glase, welches 5·0 diluirtes Serum enthält, vollzieht sich die Reaction erst nach Verlauf einiger Stunden. Der Serumüberschuss ist also sehr gering in dieser letzten Mischung.

Wir sehen hier noch einmal, dass eine gewisse Menge von Serum absorbirt wurde, ohne eine wahrnehmbare Wirkung zu erzielen: im Glase, welches 1·0 ccm Serumdilution enthält, vollzieht sich eine vollständige Agglutination und trotzdem unterscheiden sich jene Gläser, welche eine zwei oder drei und vier Mal so grosse Menge davon enthalten, in Nichts von dem ersten. Die Agglutination ist in allen vollständig und die oben schwimmenden Flüssigkeiten sind gleichfalls durchsichtig und enthalten keine Spur von Serumüberschuss.

Doch wenn man das äussere Ansehen des Niederschlages genau betrachtet, so kann man gleichwohl einen wahrnehmbaren Unterschied zwischen den verschiedenen Bodensätzen beobachten.

Wir wissen jedoch bereits, dass die Zusammensetzungen dieser Niederschläge nicht dieselben sind. Centrifugiren wir und rühren dann die agglomerirten Bodensätze in einigen Cubikcentimetern sterilisirten Wassers ein und centrifugiren von neuem. Die Niederschläge werden zum zweiten Male in 10 ccm sterilisirten Wassers angerührt und bei 37° in den Brütschrank gestellt. Nach Verlauf einiger Stunden vollzieht sich in Gläsern 4·0 und 3·0 eine Reagglutination, hierauf im Glase 2·0, endlich langsamer im Glase 1·5. In dem Glase 1·0 zeigt sich selbst nach mehreren Tagen nichts. Die verschiedenen Niederschläge sind dieses Mal von verschiedener Grösse. Am grössten in Gläsern 4·0 und 3·0; sie werden stufenweise kleiner und im Glase 1·5 wird der Niederschlag sehr gering und die oben schwimmende Flüssigkeit ist stark getrübt.

So kann man nach einander mehrere Reagglutinationen erhalten in den Mischungen, welche viel Serum enthalten. Wir bemerken, dass die Reagglutinationen stattfinden, ohne dass sich eine Spur von NaCl in der Flüssigkeit aufgelöst findet. Das NaCl, welches nöthig ist, um die Reagglutination hervorzurufen, findet sich im Niederschlag, nicht aber in der Flüssigkeit, was sich im absoluten Widerspruch mit den Resultaten von Bordet[1] befindet, Resultate, auf welche er seine Theorie der Agglutination stützte.

Die Zusammensetzung des Niederschlages ist verschieden je nach

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899. p. 236.



den relativen Proportionen zwischen agglutinirbarer und agglutinirender Substanz, welche er enthält. Das Gemisch, welches das Minimum agglutinirender Substanz verbunden hat (welche wir die Minimalverbindung nennen), ist wenig beständig und zersetzt sich rasch in Wassers.

Diese Zersetzung kommt daher, dass sich ein Theil des zur Verbindung gelangten Salzes in der Flüssigkeit verliert. Es genügt, wie wir schon früher sagten, ihr das entzogene Salz wieder zu geben, um sofort einen Niederschlag sich bilden zu sehen.

Es ist also bewiesen durch unsere vorherigen Experimente:

1) dass die Agglutination sich in constanten Proportionen vollzieht;

2) dass man verschiedene Verbindungen erzeugen kann je nach den relativen Proportionen der verschiedenen Substanzen, welche man in die Verbindung treten lässt.

Die Minimalverbindung, welche in seinem Molecül die kleinste Quantität agglutinirender Substanz enthält, ist wenig stabil und wird leicht durch Wasser zersetzt.

Die Maximalverbindung, welche das Maximum agglutinirender Substanz enthält, das die agglutinirbare Substanz verbinden kann, ist im Gegentheil sehr stabil und wird durch Wasser schwer zersetzt.

Aus dem Gesagten schliessen wir, dass die Zusammensetzung der specifischen Substanzen mit dem Salz eine wahre chemische Verbindung darstellt.

Die Richtigkeit dieser Ansicht wird noch bekräftigt, wenn wir die Bedingungen, in welche der Agglutinationsvorgang sich vollzieht, genau übersehen. Die Factoren, welche die chemischen Reactionen beeinflussen, beeinflussen auch auf dieselbe Weise die Verbindung der specifischen Mikrobensubstanz mit der specifischen Serumsubstanz und das Salz.

So vollzieht sich z. B. die Vereinigung von den specifischen Substanzen viel rascher in concentrirten als in verdünnten Lösungen. Diese Vereinigung wird durch die Wärme in sehr erheblicher Weise beschleunigt. Wenn wir in zwei Reagensröhrchen dieselben Quantitäten specifischer Substanzen und Salz thun und wenn wir das eine in einer Temperatur von 0° bewahren, das andere in einer Temperatur von 35 bis 40° z. B., ist der Niederschlag vollständig in dem zweiten, während in dem ersten keine Spur von Niederschlag sichtbar ist. Dieselben Erscheinungen charakterisiren die Reactionen der reinen Chemie.

Bis heute ist es nicht gelungen, die specifischen Substanzen in reinem Zustand zu produciren, doch aller Wahrscheinlichkeit nach müssen wir annehmen, dass ihre chemische Activität sehr gering ist.

14*



Andererseits haben wir gesehen, dass sie sich mit einander und mit NaCl in genau begrenzten constanten Proportionen vereinigen, so dass die Gesetze der reinen Chemie auf allen Punkten genau befolgt sind. Auch wenn wir die Bedingungen dieser Verbindung gut studiren und ihre Eigenschaften genau untersuchen, müssen wir bekennen, dass die Vereinigung der specifischen Substanzen und des Salzes mit der Doppelsalzbildung sehr ähnlich ist.

Wir haben gesehen, dass eine gegebene Quantität agglutinirbarer Substanz fähig ist, sich mit einer gegebenen Quantität agglutinirender Substanz und Salz zu verbinden. In anderen Worten: Ein Molecül agglutinirbarer Substanz bindet eine ganz genau bestimmte Menge agglutinirender Substanz und Salz.

Zweitens: Ein Molecül agglutinirbarer Substanz kann sich mit verschiedener Menge agglutinirender Substanz verbinden, um verschiedene Zusammensetzungen zu liefern (Gesetz der multiplen Proportionen).

Die Eigenschaften dieser Producte sind sehr verschieden und hängen von der relativen Menge Substanzen, welche benutzt ist, ab.

Die Verschiedenheit lässt sich erweisen durch das Aussehen des erzeugten Productes (mehr oder weniger schwer oder flockig) und seine Stabilität.

Wenn wir die agglutinirbare Substanz mit T und die agglutinirende Substanz mit S bezeichnen, so hätten wir die Formel TS^n für die stabilste Zusammensetzung (Maximalverbindung), welche am wenigsten specifische mikrobische Substanz und das Maximum agglutinirender Substanz enthält.

Hierauf wären die Formeln für die minderwerthigen Zusammensetzungen TS^{n-x}, TS^{n-2x}, TS^{n-3x} u. s. w., was sich sehr leicht von dem ersten in Abstand bringen lässt.

Die Menge agglutinirender Substanz, welche fähig ist, sich mit der agglutinirbaren Substanz zu verbinden, um die Maximalverbindung zu bilden, ist so vollständig bestimmt, dass, wenn man noch mehr zusetzt, der Ueberschuss unverändert in der Lösung bleibt, und es genügt, die Mischung über einer kleinen Kerze zu filtriren, oder sie energisch zu centrifugiren, um die nicht verbrauchte agglutinirende Substanz in dem Filtrat oder in der oben schwimmenden Flüssigkeit wieder zu finden.

Diese Maximalverbindung ist sehr beständig und besitzt, wie wir soeben gesehen haben, die Eigenschaft, in destillirtem Wasser ohne Hinzufügung von Salz leicht zu reagglutiniren. Dadurch unterscheidet es sich von den Gemischen mittlerer Ordnung, welche sich leichter zersetzen.

Bemerken wir noch, dass man jede beliebige der nicht gesättigte



Verbindung erhalten kann, indem man einer bestimmten Menge Bakterienemulsion eine bestimmte Menge von agglutinirender Substanzlösung beifügt. Eine gegebene Quantität agglutinirbarer Substanz mit einer gegebenen Quantität agglutinirender Substanz und Salz zusammengebracht, ergiebt immer eine bestimmte Verbindung, welche stets die gleiche ist, wenn die relativen Proportionen der Factoren dieselben bleiben.

In dem folgenden Capitel werden wir unserer Ansicht noch befestigen und beweisen, dass die Verbindung der zwei specifischen Substanzen eine wahre chemische ist, da die Eigenschaften der Factoren verschwinden, und dass das erzeugte Product ganz neue Eigenschaften besitzt.

---

§ II. Das Ergebniss der Verbindung.

Die Bildung eines neuen Körpers.

Man weiss, dass die agglutinirende Substanz durch Erwärmung auf 60° nicht alterirt ist. Die agglutinirbare Substanz des Mikroben erleidet im Gegentheile bei dieser Temperatur eine leichte Modification. Diese Modification zeigt sich besonders darin, dass die Agglutination weniger rasch eintritt, dass es zu ihrem Eintreten einer grösseren Menge Serums bedarf, als zur Agglutination einer lebenden Cultur nöthig ist, und dass der erzeugte Niederschlag minder flockig ist, dass er ein schweres Aussehen hat.

Wir nehmen eine frische, durch hinreichende Serummenge agglutinirte Cultur, welche centrifugirt wird, um den Niederschlag zu agglomeriren. Nach Decantirung der oben schwimmenden Flüssigkeit wird das Reagensglas sorgfältig mit Filtrirpapier abgewischt und der Bodensatz sodann in 10 ccm destillirten Wassers eingerührt. Anstatt jedoch diese Emulsion der gewöhnlichen Temperatur oder bei 37° auszusetzen, erwärmen wir sie auf 60° und sehen dann, dass sich in der Mischung eine Veränderung ergeben hat. In der That hat sich keinerlei Reagglutination gezeigt, und die Flüssigkeit bleibt fortgesetzt trübe.

Vielmehr kann man NaCl der erwärmten Mischung hinzufügen, ohne dass der geringste Niederschlag sich bildet.

Durch die Erwärmung auf 60° wird demnach die Verbindung der mikrobischen Substanz mit der agglutinirenden Substanz stark beeinträchtigt, obwohl die Elemente ihrer Zusammensetzung bei dieser Temperatur keine Veränderung erleiden.

Wir können hier auch beobachten, dass die Widerstandsfähigkeit gegen die Temperatur von 60°, der specifische Niederschlag sehr verschieden, je nach seiner Zusammensetzung, ist. Die Verbindungen, welche



viel agglutinirende Substanz enthalten (Maximalverbindung z. B.), sind viel widerständiger als die anderen. Die Temperatur von 60° muss man länger einwirken lassen, um die Reagglutination durch Beifügung von NaCl zu verhindern. Im Gegentheil sind die Minimalverbindungen leicht zerstört, und um so rascher, je weniger sie agglutinirende Substanz enthalten.

Wenn die Erwärmung nicht lange genug fortgesetzt wurde, so kann es sich ereignen, dass die Zusetzung von NaCl die Bildung eines mehr oder weniger grossen Niederschlages erzeugt. Bemerken wir auch, dass die Bildung dieses Niederschlages sodann durch einen mehr oder minder verlängerten Aufenthalt bei 37° erleichtert wird. Wir konnten beobachten, dass agglutinirte Typhusbacillen in Wasser eingerührt und auf 60° erwärmt bei Zusatz von NaCl selbst nach 24 Stunden Aufenthalt in der gewöhnlichen Temperatur keinen Niederschlag ergeben haben, und dass es manchmal genügte, diese Emulsionen während einiger Zeit bei 37° anzusetzen, um in der Flüssigkeit sich Flocken bilden zu sehen.

Das Ergebniss dieses Experimentes ist, dass in agglutinirten Bacillen sich keine Mischung von specifischen Substanzen und Salz vorfindet (wie es sein müsste, wenn die agglutinirende Substanz die Bacillen imprägnirte nach der Hypothese von Bordet), dass sich aber ein neuer Körper gebildet hat. Durch die Erwärmung auf 60° erleiden die agglutinirten Bacillen eine Veränderung, die isolirte Bacillen noch isolirtes Serum, welche in derselben Weise behandelt werden, nicht erleiden.

Solche Bacillen verhalten sich nicht wie gewöhnliche Bacillen, die dieselbe Temperatur erlitten haben: trotzdem sie eine Menge Serum enthalten, welche genügt, um die normalen, auf 60° erwärmten Bacillen niederzuschlagen, bildet sich selbst bei Zusatz von NaCl keine Agglutination.

Andererseits befindet sich die agglutinirende Substanz in der Mischung nicht in freiem Zustande, was leicht durch Filtration der Flüssigkeit oder durch energisches Centrifugiren nachgewiesen werden kann.

Es kann sich aber auch ereignen, dass die agglutinirende Substanz bei Erwärmung auf 60° nicht in Freiheit gesetzt wird, sondern an die Bakterienzellen gebunden bleibt, so wie dies in den salzfreien Gemischen der Fall ist. In diesem Falle musste das NaCl einen Niederschlag erzeugen, weil die Menge agglutinirender Substanz, welche sich auf den Bakterienleibern gefestigt hat, gross genug ist, um auf 60° erwärmte Bacillen zu agglutiniren.

Diese Versuche beweisen daher, dass die Zusammensetzung, welche sich zu Boden setzt, wenn man die agglutinirende und die agglutinirbare Substanz auf einander einwirken lässt, einen neuen Körper darstellt, welcher in Nichts an die Eigenschaften seiner Grundbestandtheile erinnert. Man kann darin weder die bakterielle noch die agglutinirende Substanz ent-



decken. Diese Körper haben ihre eigene Individualität verloren und sich innig vereinigt, um ein Product von vollkommen neuen Eigenschaften zu ergeben. Der specifische Niederschlag, auf 60° erwärmt, besteht nicht in einer Mischung von Serum und Mikroben, welche diese Temperatur erlitten haben; man kann auf keine Weise die Anwesenheit eines von diesen zwei Elementen beweisen. Die agglutinirten Mikroben, auf diese Temperatur erwärmt, sind ganz verschieden von den normalen, welche auf dieselbe Weise behandelt worden sind. Man sieht, dass ihre Zusammensetzung durch das Verbinden der agglutinirenden Substanzen ganz verändert ist und dass sie eine neue chemische Individualität bilden, welche auch neue Eigenschaften besitzt.

Der agglutinirte Niederschlag erleidet durch Erwärmung eine Umwandlung, welche ihn von seinen Grundbestandtheilen sehr gut differenzirt. Das so erhaltene Product hat die Fähigkeit verloren, sich, selbst wenn es einen Ueberschuss von agglutinirender Substanz enthält, in der physiologischen Kochsalzlösung zu reagglutiniren.

Diese Verbindung agglutinirbarer und agglutinirender Substanz muss demnach als eine wahre chemische Verbindung und nicht als das Ergebniss einer einfachen physikalischen moleculären Bindung angesehen werden.

In diesen Erscheinungen der moleculären Attractionen oder der Porosität werden die Elemente nicht in so inniger Weise mit einander vereinigt. Ihre Einigung giebt nicht einen neuen Körper (im echten Sinne des Wortes), in welchem es unmöglich wäre, seine Constituenten wieder zu erkennen.

Die Vereinigung dieser verschiedenen heterogenen Partikelchen kann eine sehr innige sein, die Kraft, welche sie zusammenhält, kann sehr schwer zu zerstören sein; demnach behält nichtsdestoweniger jedes Partikelchen seine eigene Individualität und der Atomcomplex, welcher aus ihrer Vereinigung entsteht, ist keine neue Verbindung im eigentlichen Sinne.

Ein Umstand könnte unklar erscheinen: Wieso kann eine infinitesimale Dosis Serum eine verhältnissmässig beträchtliche Menge Cultur zum Niederschlag bringen, wenn anders dieser Niederschlag einer chemischen Verbindung zuzuschreiben ist?

Dafür hat man die Agglutinationserscheinung schon mit dem fermentativen Phänomen verglichen, und die agglutinirende Substanz als eine Enzyme angesehen. Doch ist diese Hypothese durch kein Experiment unterstützt. Wir erwidern hierauf, dass diese Verbindung sich zwischen Substanzen vollzieht, welche wir lediglich aus ihren Wirkungen kennen. Wir kennen durchaus nicht die absoluten Mengen, welche thätig werden, und wenn wir sehen, dass ein Serum bei $^1/_{50000}$ agglutinirt, so wissen wir doch nicht, welcher Menge activer Substanz dieser Werth entspricht,



noch mit wie viel bakterischer Substanz er sich verbindet. Uebrigens ist es wahrscheinlich, dass jene Substanz, welche wir unter den Namen „agglutinirende Substanz“, „präventive Substanz“, „Agglutinin“, „sensibilisatrice“ u. s. w. bezeichnen, durchaus nicht so einfach ist, als man glauben möchte, und dass sie aus bestimmten Körpern zusammengesezt ist, welche ihrerseits wieder gegen bestimmte Partieen der Mikroben dirigirt werden.

Die mikrobische Emulsion, welche wir den Thieren injiciren, ist kein einfaches, sondern im Gegentheile ein zusammengesetztes Gemisch, und man kann vernünftiger Weise annehmen, dass jedes Element, welches in die Constitution der Bakterienzelle eintritt, in dem Thierorganismus einen specifischen Antikörper bildet. Die Vereinigung dieser Antikörper bildet nun die Substanz, welche wir agglutinirende Substanz nennen. Wenn unsere Untersuchungsmittel vollkommenere geworden sein werden, werden wir ohne Zweifel dazu gelangen, diese Körper zu isoliren und unsere Kenntnisse bezüglich der Natur der Erscheinungen zu erweitern. Dieses Missverhältniss zwischen Ursache und Wirkung ist übrigens nur ein scheinbares. So wie die activen Theile des Serums nur sehr geringfügig sein sollen, muss auch die mikrobische Substanz, mit welcher dieselbe sich einigen kann, gleichfalls nur eine minimale sein. Die active Substanz, im eigentlichen Sinne, des Mikroben stellt nur einen kleinen Theil seiner Masse dar.

Nichts hält uns davon ab, die Agglutinationserscheinung als eine chemische zu betrachten. Es ist durchaus nicht nothwendig, sie der Wirkung einer Diastase zuzuschreiben, und zwar um so weniger, als das Charakteristische dieser Wirkung mangelt, indem wir gezeigt haben, dass sich die Erscheinung unter bestimmt begrenzten Mengen von Substanzen vollzieht.

---

§ III. Wirkung der anderen Salze als NaCl.

Bisher haben wir bei allen unseren Experimenten Chlornatrium angewandt; es interessirte uns aber auch, zu untersuchen, ob die Eigenschaft, sich mit specifischen Substanzen zu verbinden und so eine niederschlagbare Verbindung zu ergeben, auch von anderen löslichen anorganischen und organischen Salzen getheilt werde.

Im Allgemeinen bewirken die löslichen Salze der schweren Metalle die Bildung eines Niederschlages, welcher in Vielem dem durch specifisches Serum erhaltenen Niederschlage gleicht.

Die Haloïdsalze des Zink, Cadmium, Eisen, Kupfers, Gold, Platin u. s. w.,



die verschiedenen Alaune, die löslichen Blei-, Uran-, Aluminiumsalze u. s. w. besitzen diese Eigenschaft in hohem Grade.

Die Salze der Alkali- und der Erdalkalimetalle erzeugen im Allgemeinen in den Emulsionen von Typhusbacillen keine Niederschläge, wenn diese nicht früher mit agglutinirender Substanz imprägnirt worden sind. Doch finden wir einige Alkalisalze, welche ohne Serum eine Agglutination hervorrufen können, wie z. B. SO_3HK, SO_4HK, SO_4HNa, PO_4HNa_2 u. s. w.

Um die Rolle zu studiren, welche die verschiedenen löslichen Salze spielen, haben wir vorerst eine mikrobische Emulsion und eine Serumlösung präparirt, welche beide mittels Dialyse vollständig jeden Salzgehaltes beraubt wurden.

Wir setzen nun in eine Reihe von Reagensgläsern eine gleiche Menge Emulsion und exact gleiche Dosen von verschiedenen Salzen, welche Dosis für alle in trockener Substanz berechnet worden ist (ohne Krystallwasser).

Hierauf setzten wir in jedes Glas eine Menge Serum, welche in den Emulsionen zu 0·7 Procent NaCl nur eine langsame Agglutination erzeugt. Die angewandte Menge der verschiedenen Salze war gleichfalls sehr geringfügig und entsprach für ein jedes 0·005 bis 0·01 reiner Substanz in 10 ccm Wasser. Wir konnten nun wahrnehmen, dass die meisten löslichen Alkali- oder Erdalkalisalze die Verbindung der agglutinirenden mit der agglutinirbaren Substanz hervorrufen und eine ausfällbare Verbindung ergeben können.

Die chemisch activen Salze, wie Hydroxyde oder Carbonate, hindern die Bildung des Niederschlages. Die Lösungen, welche 0·01 bis 0·02 NaOH oder KOH in 10 ccm enthalten, lassen gar keinen Niederschlag zur Bildung gelangen. Selbst wenn man diesen Lösungen NaCl zusetzt, bildet sich der Niederschlag nur schwer und oft gar nicht, nämlich wenn das Mengenverhältniss der agglutinirenden Substanz wenig beträchtlich ist. Man darf aber nicht etwa glauben, dass es sich hier um eine Zerstörung der agglutinirenden oder agglutinirbaren Substanz durch die Alkalien handelt. Diese Substanzen werden in Nichts alterirt, und es genügt, wenn man die Mischung durch eine Säure neutralisirt, um die Agglutination sofort eintreten zu sehen.

Unter den Salzen einer und derselben Reihe (Chlorid, Bromid, Jodid z. B.) kann man einige Unterschiede wahrnehmen. Im Allgemeinen vollzieht sich die Agglutination in den Chloridlösungen rascher, als in denen des Bromid oder Jodid.

Das Salz scheint auf die specifischen Substanzen durch seine Säure radical zu wirken. Die Verschiedenheiten, welche man zwischen den nämlichen Salzen zweier verschiedener Metalle wahrnehmen kann, sind gleich Null. Wenn wir z. B. die Haloïdsalze des Kalium mit denen des



Natrium oder Ammonium vergleichen, so finden wir zwischen diesen Verbindungen keinerlei Unterschied. Das Chlornatrium erzeugt die Agglutination ebenso schnell und in derselben Weise, wie das KCl oder NH_4Cl. Dasselbe gilt für NaBr, KBr und NH_4B_2, NaJo, KJo und NH_4Jo.

Auch bei den Sauerstoffsalzen nimmt man keinen Unterschied wahr: SO_4K_2, SO_4Na_2 und $SO_4(NH_4)_2$ haben in derselben Zeit wahrnehmbar dieselbe Wirkung. Die Nitrate, Phosphate u. s. w. befinden sich gleichfalls in derselben Lage.

Wenn wir jedoch die Salze einer und derselben Basis mit verschiedenen Säuren radical betrachten, so sehen wir sofort eine Verschiedenheit in dem Gange der Erscheinung. Je nach der Natur der Säure vollzieht sich der Niederschlag mehr oder weniger rasch und dicht. Bei den einen bilden sich grosse Flocken, welche sich schnell absetzen; bei den anderen dagegen bilden sich feine Gerinnsel, welche lange in Schwebe bleiben, bevor sie den Grund des Glases erreichen. Auch der äussere Anblick des Niederschlages ist ein verschiedener, flockig, umfangreich, leicht bei den einen, ist er compakt und so zu sagen pulverig bei den anderen.

Wir gedenken unsere Untersuchungen auf diesem Wege fortzusetzen, um die Natur der Verbindung der specifischen Substanzen noch genauer festzustellen und selbst auf die Zusammensetzung dieser Substanz etwas Licht zu werfen.

Der Inhalt dieser Abtheilung lässt sich leicht in einigen Worten zusammenfassen:

1. Die Vereinigung der specifischen Substanzen (agglutinirbare und agglutinirende Substanz) mit dem Salze muss als eine wahre chemische Verbindung betrachtet werden.

2. Diese Verbindung vollzieht sich in ganz genauen Proportionen und folgt also dem Gesetze der constanten Proportionen.

3. Die specifischen Substanzen und das Salz können sich in verschiedenen Proportionen vereinigen, um verschiedene Producte zu liefern.

4. Die verschiedenen Zusammensetzungen lassen sich leicht charakterisiren durch das Aussehen der erzeugten Producte (mehr oder weniger flockig und schwer) und durch ihre Stabilität.

Die Maximal-Verbindungen liefern leicht bei Zusetzung von agglutinirbarer Substanz minderwerthige Zusammensetzungen.

5. Die Erscheinung ist ähnlich der, welche die Erzeugung von Doppelsalzen begleitet.

6. Wie in der reinen Chemie kann man die bakterielle Emulsion durch fraktionirtes Niederschlagen ganz absetzen. Um eine gegebene Menge Bakterienzellen niederzuschlagen, muss eine genau bestimmte Menge



Serumlösung (welche auch eine genau bestimmte, immer gleiche Menge agglutinirender Substanz enthält) benützt werden, und diese Quantität bleibt immer dieselbe, ob die Serummenge auf ein Mal oder in mehreren Fraktionen (um einen fraktionirten Niederschlag zu erzeugen) beigefügt wurde.

7. Die chemische Natur des Agglutinationsvorganges präcisirt sich noch besser, wenn man beobachtet, dass der erzeugte Niederschlag nicht aus einer Mischung der specifischen Substanzen besteht, sondern durch einen neugebildeten Körper formirt ist.

Wenn man diesen specifischen Niederschlag auf 60° erwärmt, kann man sich leicht überzeugen, dass er aus keinem einfachen Gemisch von agglutinirbarer und agglutinirender Substanz besteht. In der That besitzt die Mischung nach der Erwärmung die Eigenschaften der auf 60° erwärmten Mikroben und des Serums nicht, aber sie enthält einen Körper, welcher sich von der ersten leicht unterscheiden lässt. Dieser neue Körper wird durch NaCl nicht reagglutinirt, selbst wenn er eine Menge Serum enthält, welche die auf 60° erwärmten frischen Bacillen leicht agglutinirt.

8. Eine grosse Reihe löslicher Salze können die Verbindung der specifischen Substanzen hervorrufen.

9. Die Eigenschaften der erzeugten Verbindungen scheinen von den Säurenradicalen der Salze beeinflusst zu sein. Die Salze, welche von derselben Säure herstammen, haben dieselben Eigenschaften, ungeachtet sie durch verschiedene Metalle formirt sind.

Umgekehrt wirken die Salze von einem und demselben Metalle sehr verschieden, wenn ihre Säure radical verschieden ist.

---

§ IV. Die verschiedenen Agglutinationstheorieen.

Als Schluss wollen wir einen raschen Ueberblick über die verschiedenen Theorieen geben, welche behufs Erklärung der Agglutinationserscheinung aufgestellt worden sind. Dabei können wir constatiren, dass die meisten dieser Theorieen reine Hypothesen sind und sich im Allgemeinen auf gar keine genaue Untersuchung gründen. Nothwendiger Weise befassen wir uns mit der Untersuchung der Theorieen von Gruber, Pfeiffer, Paltauf, Nicolle und Bordet.

Die Theorie Gruber's. In seiner ursprünglichen Theorie schrieb Gruber der organischen Natur der Mikroben eine ganz besondere Wichtigkeit zu. Unter der Einwirkung des specifischen Serums erleidet ihre Membrane eine Aufquellung und wird klebrig. Dadurch erklärt es sich, dass die Mikroben, welche von der specifischen Substanz berührt wurden,



sich dicht zusammenschliessen und durch diese klebrige Substanz zusammengehalten bleiben. Gruber nannte die Substanz, welche diese Veränderung der bakterischen Membrane hervorruft, „Glabrificin“. Dieses Glabrificin wird im Acte der Agglutination gebunden oder aber zerstört, denn es ist nachher nicht mehr auffindbar; daher ist nach diesem Autor die Action des agglutinirenden Serums ganz proportionell der angewandten Menge.

Diese Hypothese begegnete sofort vieler Opposition, und Gruber überzeugte sich selbst von ihrer Unzulänglichkeit. Deshalb hat er sie kürzlich modificirt. In seiner neuen Theorie lässt Gruber noch immer gelten, dass das Zusammentreten der Mikroben der Bildung einer klebrigen Substanz zuzuschreiben sei, doch rühre diese Klebrigkeit nicht von einer Aufquellung der Membrane her. Er beobachtete, dass die Hofbildung an den Rändern der Bakterien, welche er ursprünglich bei den agglutinirten Mikroben wahrgenommen hatte (welche Erscheinung ihn zur Aufstellung seiner ersten Theorie geführt hatte), nicht constant war, sondern dass dieselbe auch häufig an der Aussenseite normaler, nicht agglutinirter Mikroben wahrgenommen werden konnte. So behauptet Gruber heute, seine ursprüngliche Theorie modificirend und unter Aufrechterhaltung seiner Ansicht über den Bestand einer klebrigen Substanz, dass die Agglutination einer Veränderung zuzuschreiben ist, welche sich entweder im Protoplasma oder in der Membran des Mikroben vollzieht. Es ist wahrscheinlich, sagt er, dass in der Bakterienmembran gewisse Substanzen unlöslich geworden sind und durch ihre Retraction und Ausscheidung auf der Oberfläche kleine, klebrige Asperitäten bilden, durch welche die Mikroben stark an einander geklebt werden, sobald sie sich berührt haben.

Die Theorie Pfeiffer's. Pfeiffer ist der Ansicht, dass sich die Agglutinationserscheinung auf eine Immobilisation oder vielmehr auf eine Paralysirung der Mikroben zurückführt, welche von der specifischen Serumsubstanz berührt wurden; diese Immobilisation sei stets von einem Aufhören in ihrer Entwickelung begleitet. Die Substanz, welche diese Erscheinung hervorrufe, sei absolut verschieden von derjenigen, welche eine analoge Erscheinung in der Bauchhöhle erzeugt, und um sie von der letzteren zu unterscheiden, hat ihr Pfeiffer den Namen „specifische Paralysine“ gegeben.

Die Theorie Paltauf's. Paltauf behauptet, dass die Agglutination der Mikroben in Suspension der Bildung eines Niederschlages zuzuschreiben ist, welcher in der Flüssigkeit entsteht und die Mikroben an sich heranzieht.

Diese Hypothese basirte sich auf einen ziemlich merkwürdigen Versuch Kraus': Wenn man der filtrirten, aus einer alten z. B. Typhus-



oder Choleracultur stammenden Flüssigkeit eine gewisse Menge specifischen Serums beisetzt, so bildet sich in ihr ein flockiger Niederschlag, welcher vollständig an jenen Niederschlag erinnert, den man bei der Agglutination der Mikroben durch die homologen Sera findet.

Die agglutinirbare Substanz der Bakterien löst sich in der umgebenden Flüssigkeit auf und wird daselbst durch die specifische Substanz des entsprechenden Serums zum Niederschlage gebracht.

Die Theorie Nicolle's. Diese Theorie bildet gewissermaassen das Bindeglied zwischen denjenigen von Paltauf und Gruber. Nach Nicolle befindet sich die agglutinirbare Substanz (substance agglutinée), welche den Niederschlag von Kraus liefert, in den Membranen und an der Aussenseite der Mikroben verbreitet. Unter der Einwirkung des Agglutinin schwillt diese peripherische Schicht an, wird sichtbar und klebt sich an die äussere Hülle der umgebenden Individuen. Nach dieser Theorie beruht demnach die Agglutination darauf, dass sich der Kraus'sche Niederschlag in der peripherischen Schicht der Mikroben bildet und die Eigenschaft besitzt, dieselbe dabei klebrig zu machen.

Die Theorie Dineur's. Dieser Autor schreibt dem Vorhandensein der Geisseln eine grosse Wichtigkeit zu, ohne zu bedenken, dass auch unbewegliche, dieser Organe vollständig beraubte Mikroben, und selbst Zellen, wie die rothen und weissen Blutkörperchen, sich unter der Einwirkung der specifischen Sera vollständig agglutiniren. Diese Theorie erkennt, wie diejenige von Gruber und Nicolle, das Vorhandensein einer klebrigen Substanz an, doch hier bildet sich diese Substanz speciell auf den Geisseln, welche sich an einander kleben, in ihre Nachbarindividuen verfilzen und endlich einen unentwirrbaren Knäuel bilden.

Die Theorie Bordet's. Seit 1896 wollte Bordet in der Agglutinationserscheinung lediglich eine einfache physikalische Erscheinung erblicken, bei welcher die Mikroben nur eine passive Rolle spielen. Ihre Vitalität komme dabei nicht in Frage, da sich auch todte Mikroben agglutiniren lassen. Die Rolle der activen Serumsubstanz bestehe darin, dass sie in dem Mikroben Modificationen herbeiführt, welche ihn vollständig einem inerten Partikelchen vergleichbar machen, das sich in einer Flüssigkeit in Suspension befindet.

Im Jahre 1899 nahm Bordet diese Theorie wieder auf und zeigte die Rolle, welche die Anwesenheit der Salze in der Agglutinationserscheinung spielt. Der Mikrob, welcher von der specifischen Serumsubstanz berührt wurde, befindet sich in derselben Lage, wie die inerten Partikelchen z. B. des Thones, welche man im Wasser in Suspension bringt. Diese können



auch unendlich oder doch sehr lange in Suspension bleiben, ohne sich abzusetzen; es genügt aber, wenn man der Lösung ein wenig Salz beifügt, um in dem einen wie anderen Falle Flocken sich bilden zu sehen, welche rasch auf den Boden der Tube absetzen.

Diese beiden Erscheinungen, Agglutination von Mikroben und Agglutination von Thonpartikelchen, stehen sich demnach, wenn sie nicht identisch sind, sehr nahe, und Bordet definirt die Agglutination wie folgt: Sie ist die Anhäufung ursprünglich zerstreuter organischer Partikelchen, welche unter dem Eindrucke eines besonderen Einflusses stehen, und deren moleculäre Adhäsionseigenschaften geändert sind.

Diese Definition kommt derjenigen sehr nahe, welche Duclaux gegeben hat, um die Coagulationserscheinung zu erklären. Auch diese sei einer Gleichgewichtsveränderung unter den moleculären Kräften zuzuschreiben, welche sich in der Mischung vorfinden und die Partikelchen in Schwebe erhalten.

Bordet folgt in dieser Frage den Hypothesen von Duclaux und betrachtet die Agglutination als eine Coagulationserscheinung und schlägt vor, den der activen Serumsubstanz gegebenen Namen „Agglutinin“ in „Coagulin“ umzutauschen. Nach dieser Hypothese kann man das Phänomen der Agglutination in letzter Analyse in zwei sehr verschiedene Phasen getheilt sehen. In der ersten fixirt sich das specifische Agglutinin auf den Mikroben und modificirt dann die moleculären Attractionsverhältnisse, welche zwischen den mikrobischen Partikelchen und der umgebenden Flüssigkeit bestehen. Die organisirte Natur des Mikroben tritt in der ersten Phase wohl in Thätigkeit, aber sie geht nicht weiter. Ist das Mikrob einmal von dem Agglutinin berührt, so hat seine eigene Organisation weiter keine Bedeutung mehr, sie verschwindet vollständig, und das einem anorganischen Partikel identisch gewordene Mikrob wird nun den Gesetzen der Coagulation folgen, welche die zweite Phase der Erscheinung bildet.

Zur Unterstützung seiner Hypothese führt Bordet den folgenden Versuch an.

Choleravibrionen sind mittels Choleraserum agglutinirt worden. Sobald der Niederschlag gebildet ist, centrifugirt man, und giesst die klare, oben schwimmende Flüssigkeit ab. Hierauf werden die Mikroben im Wasser eingerührt und in zwei Tuben vertheilt. Man füllt die erste mit destillirtem Wasser voll, die zweite mit physiologischer Kochsalzlösung; hierauf centrifugirt man neuerdings. Wenn die Niederschläge gebildet sind, so giesst man die oben schwimmenden Flüssigkeiten ab und ersetzt sie durch gleiche Flüssigkeiten: durch Wasser in der ersten und physiologische Lösung in der zweiten Tube. Man constatirt hierauf, dass sich die Mikroben in der Tube, welche Wasser enthält, nicht mehr reaggluti-



niren, in derjenigen, welche NaCl enthält, bilden sich rasch Flocken. Um endlich die Agglutination in der Tube, welche die im Wasser eingerührten Bacillen enthält, wieder eintreten zu lassen, genügt es, 0·07 Procent NaCl beizusetzen.

Durch diesen Versuch scheint demnach die Rolle des NaCl besonders dargethan zu sein: die mit specifischer Serumsubstanz imprägnirten Mikroben, welche solcher Art wahre inerte Partikelchen geworden sind, agglutiniren sich so lange nicht, als das moleculäre Gleichgewicht, welches sie in der Flüssigkeit in Schwebe erhält, nicht durch das Vorhandensein dieses Salzes modificirt wird.

Wenn man diese verschiedenen Hypothesen überblickt, so zeigt es sich, dass darunter solche sind, welche auch nicht einmal einer sehr oberflächlichen Prüfung standhalten. So z. B. die Hypothese Dineur's, welcher dem Vorhandensein der Geisseln besondere Wichtigkeit beimisst. Wir wissen thatsächlich, dass unbewegliche Mikroben, welche dieser Anhängsel ganz beraubt sind, unter der Einwirkung specifischer Sera vollständig agglutinirt werden können; celluläre Elemente, wie z. B. Blutkörperchen, agglutiniren sich gleichfalls unter der Einwirkung homologer Sera (Bordet). Wenn man endlich agglutinirte Mikroben (z. B. Typhusbacillen) nach einer der Methoden der Geisselfärbung färbt (die Methode Zettnow's hat uns die besten Resultate ergeben), so sieht man, dass diese Organe keinerlei Art von Degeneration erlitten haben, und man kann sie nicht von den entsprechenden Organen unagglutinirter Mikroben unterscheiden.

Die Theorieen, die als Ursachen der Agglutinationserscheinung die Bildung klebriger Substanzen auf der Oberfläche der Mikroben annehmen, welche die Adhärenz der Bakterien unter einander bedingen, lassen sich nicht experimental nachweisen und haben auch sonst keine Wahrscheinlichkeit für sich. Es ist unmöglich, auch nur die geringste Modification in der Form oder im Anblicke der agglutinirten Mikroben darzuthun. Wenn man sie aber färbt, so sieht man sehr bald, dass sie nicht mittels einer klebrigen Substanz an einander gehalten werden; ihre Ränder sind wohl abgegrenzt und nichts unterscheidet sie von nicht agglutinirten Mikroben. Es ist klar, dass, wenn sich eine klebrige Substanz auf ihrer Oberfläche befände, die Ränder eine diffuse Färbung annehmen würden, und dass ihre Berührungslinien dort, wo die Bakterien sich treffen, nicht deutliche Winkel, sondern Verteigungen bilden würden.

In seiner zweiten Hypothese behauptet Gruber zwar, dass die Agglutination der Mikroben auf die Bildung klebriger Punkte auf ihrer Ober-



fläche, und nicht auf eine Degenerescenz oder Coalescenz ihrer äusseren Schichte zurückzuführen sei. Diese neue Art zu sehen, erklärt den inneren Zusammenhang der Erscheinung auch nicht deutlicher. Warum localisirten sich diese klebrigen Protuberanzen lediglich auf der Oberfläche und warum thun selbst die feinsten Färbungsmethoden nicht ihre Anwesenheit dar? Und wie kann weiter das Vorhandensein klebriger Substanzen auf der Oberfläche der Mikroben dieselben veranlassen, sich in Haufen zu agglutiniren? Man kann zur Noth zulassen, dass, wenn bewegliche Bakterien, welche eine klebrige Oberfläche bieten, sich an einander heften, wenn sie sich bei ihren beständigen Bewegungen berühren, doch ist es weniger verständlich, dass vollkommen unbewegliche Bakterien oder todte Bacillen sich an einander heften sollen, weil sich klebrige Substanzen an ihrer Oberfläche gebildet haben.

Man müsste, um diese Hypothese zu erklären, annehmen, dass bei den der Beweglichkeit beraubten Organismen die Bildung der klebrigen Substanz von einer anderen Erscheinung begleitet wird: der Bildung von Attractionscentren, welche die klebrig gewordenen Mikroben gegen einen Punkt convergiren lassen.

Dieselben Einwürfe richten sich auch gegen die Theorie Nicolle's, welcher gleichfalls annimmt, dass die Agglutination der Coalescenz den äusseren Schichten der Mikroben zuzuschreiben sei.

Zum Nachweise der Unzulänglichkeit der Theorie Pfeiffer's genügt es anzuführen, dass sich auch unbewegliche oder getödtete Mikroben sehr gut agglutiniren. Es ist daher unnütz, paralysirende, oder solche Substanzen eintreten zu lassen, welche die vitalen Eigenschaften der Mikroben angreifen.

Nur zwei von allen vorgeschlagenen Theorieen scheinen eine glaubwürdige Erklärung des Agglutinationsphänomens zu geben. Dies sind die Theorieen von Bordet und von Paltauf (welcher sich diejenige Nicolle's anreiht).

Wie bekannt, schreibt die Theorie Paltauf's die Erscheinung der Bildung eines extrabakterischen Niederschlages (des Kraus'schen Niederschlages) zu, welcher die in der Flüssigkeit in Schwebe befindlichen Mikroben an sich zieht.

Wenn man die Bedingungen, unter welchen sich dieser Niederschlag bildet, näher besieht, so sieht man sehr bald, dass er nicht als Grundlage für eine Agglutinationstheorie dienen kann.

Erstens bildet er sich sehr langsam und nur unter der Wirkung ausgiebiger Dosen von Serum, wie man solche niemals zur Agglutination der Mikroben anwendet.



So erhalten wir, wenn wir einer 40 Tage alten und durch die Kerze filtrirten Typhuscultur $^1/_{10}$ actives Serum von Werth $^1/_{15000}$ z. B. beisetzen, einen Niederschlag erst nach 12 bis 15 Stunden, und auch da ist derselbe sehr schwach. Wir haben noch bei Zusetzung von $^1/_{20}$ und selbst von $^1/_{25}$ von activem Serum einen Niederschlag erhalten, niemals aber bei einer stärkeren Verdünnung.

Kann daher dieser so schwer erhältliche und so schwache Niederschlag die Bakterien mit sich ziehen, und sollten diese eine gänzlich passive Rolle spielen?

Zweitens zieht dieser Niederschlag die Partikelchen, welche sich in der Flüssigkeit, wo er sich vollzieht, in Schwebe befinden, nicht nothwendigerweise mit sich. Wir konnten häufig beobachten, dass, wenn wir einer filtrirten alten Typhuscultur eine Coli- oder Cholera-Emulsion und hierauf eine genügende Menge von Typhusserum beifügen, ein Niederschlag sich bildet, welcher nur eine äusserst geringfügige Menge von Coli oder Cholera mit sich gerissen hat.

Bezüglich der Natur des Niederschlages nimmt Paltauf an, wie es übrigens auch Nicolle thut, dass er dem Vorhandensein einer gewissen Menge aufgelöster bakterischer Substanz in der filtrirten Flüssigkeit zuzuschreiben ist. Diese Substanz wird unter der Einwirkung specifischen Serums klebrig und unlöslich. Wir müssen indess bemerken, dass die Bildung eines Niederschlages in den filtrirten Culturen keineswegs constant ist, und dass sie häufig selbst bei den alten Culturen ausbleibt.

Man kann gegen diese Theorie auch noch einen anderen Einwand erheben. Welche Menge Serum man immer einer filtrirten jungen (z. B.) Typhuscultur (von 24 oder 48 Stunden) zusetzt, so bildet sich doch niemals ein Niederschlag. Doch wissen wir, dass man die Agglutinationserscheinung auch in den frischen Culturen hervorrufen kann.

Die Hypothese Nicolle's will diese Anomalie erklären. In derselben findet man in der That die Paltauf'sche Theorie etwas fortentwickelt wieder. Nicolle nimmt gleichfalls an, dass die Agglutinationserscheinung der Bildung des Kraus'schen Niederschlages zuzuschreiben sei, doch soll sich derselbe nicht ausschliesslich in der umgebenden Flüssigkeit erzeugen. Er kann in der mikrobischen Hülle entstehen und daselbst eine klebrige Substanz erzeugen. Die agglutinirbare Substanz, welche sich in den filtrirten alten Culturen findet (Nicolle nennt sie: Substance agglutinée), ist einfach in der Membrane des Mikroben eingeschlossen und sie verbreitet sich nur langsam in der umgebenden Flüssigkeit. Diese Substanz schlägt sich unter der Wirkung der specifischen Serumsubstanz nieder



und erzeugt dabei das Aufquellen und die klebrige Degenerescenz der Membrane.

Hier findet sich demnach eine Verbindung der Theorieen Paltauf's und Gruber's. Alle Einwürfe, welche gegen die letztere erhoben worden sind, richten sich daher auch gegen die Theorie Nicolle's.

Der erste Theil dieser Theorie, welcher die Bildung des Kraus'schen Niederschlages im Inneren der mikrobischen Hülle in's Auge fasst, giebt ihr einen Anstrich von Exactheit und könnte bis zu einem gewissen Punkte eine Erklärung der Agglutinationserscheinung bieten. Man könnte auch ganz gut annehmen, dass, obgleich die Bildung des Kraus'schen Niederschlages nur sehr langsam erfolgt, der Niederschlag der Bakterien doch rasch vor sich geht, weil sich in dem Bakterienkörper die agglutinirbare Substanz in einem sehr concentrirten Zustande befindet. Die unlösliche Verbindung, welche sich in den filtrirten Culturen so langsam bildet, tritt hier sofort und in grosser Menge auf, und diese Erklärung giebt besser als die Paltauf's eine Begründung für die Erscheinung und erklärt die Agglutination der jungen Culturen.

Die agglutinirbare Substanz befindet sich in der That schon in der Membrane des Mikroben eingeschlossen, lange bevor auch nur eine geringe Spur in den flüssigen Nährboden gedrungen ist; daher agglutiniren sich junge Culturen vollständig, während die Flüssigkeiten, in welchen sie sich entwickelt haben, keinerlei Niederschlag unter der Wirkung des specifischen Serums zur Bildung gelangen lassen. Diese Theorie Nicolle's erscheint demnach im ersten Augenblicke ziemlich wahrscheinlich. Sie will jedoch zuviel erklären und verliert dabei von ihrer Wahrscheinlichkeit. In seinem Bestreben, den Grund der Zusammenhäufung der agglutinirten Mikroben anzugeben, gelangte Nicolle zur Annahme einer klebrigen Substanz, welche Hypothese in allen angestellten Experimenten als unrichtig befunden wurde.

Die Theorie Bordet's ist interessant, aber durch keine genauen Experimente bewiesen. Selbst wenn man ihr Exactheit zusprechen will, kann man ihr doch nicht den Vorwurf einer beträchtlichen Lücke ersparen. In der That erklärt Bordet, indem er die Erscheinung einer physikalischen Ursache, einer gewaltsamen Verschiebung des moleculären Gleichgewichts zuschreibt, welche zwischen den Bakterien und der umgebenden Flüssigkeit besteht, schliesslich nur den zweiten Theil der Erscheinung, nämlich den Niederschlag der mit specifischem Serum imprägnirten Bakterien. Bezüglich des interessantesten Theiles, jenes, wo das Serum direct auf den Mikroben einwirkt und ihn in leblose inerte Moleküle verwandelt, sagt uns Bordet kein Wort.



Diese Theorie wird übrigens durch kein einziges beweisendes Experiment unterstützt und kann in die Kategorie der unerweislichen Hypothesen eingereiht werden. Das einzige Experiment, welches der Autor anführt, und dessen wir vorhin Erwähnung gethan haben, ist, wie wir im Laufe dieser Abhandlung gezeigt haben, ungenügend, da wir beweisen, dass es möglich ist, dieselbe Reagglutinationserscheinung in absolut salzfreien Lösungen zu erhalten.

Bei allen vorgeschlagenen Theorieen lässt man im Allgemeinen nur zwei Factoren zu, um die Agglutinationserscheinung zu erklären: die specifischen Substanzen der Mikroben und Serum. Bordet allein lässt noch einen dritten Factor auftreten, welchem er eine passive Rolle anweist, das Salz.

Wie wir bereits gesagt haben, reducirt sich seine Theorie auf eine einfache Hypothese. Er unterstützt seine Ansicht durch keinen einzigen Versuch. Ueberdies begeht er eine bedauerliche Verwechslung zweier absolut verschiedener Erscheinungen: der Agglutination und der Reagglutination. Der Versuch, dessen er Erwähnung thut, und auf welchen er seine ganze Theorie baut, beweist in Wirklichkeit nur Eines: dass sich die Reagglutination leichter vollzieht, wenn Salz vorhanden ist. Es ist übrigens in der Chemie wohl bekannt, dass das Vorhandensein von Salzen in einer Lösung die Bildung gewisser Niederschläge begünstigt. Aber von da her zu schliessen, dass in der Frage, die uns beschäftigt, die Rolle des Salzes eine rein passive sei, ist es noch weit hin. Wir haben gezeigt, dass sich die Agglutination der Mikroben leicht in salzfreien Flüssigkeiten vollzieht, und dass es in Folge dessen überflüssig sei, die Wirkung physikalischer Kräfte anzunehmen, um die Agglutinationserscheinung zu erklären. Die Anwesenheit des Salzes ist unerlässlich, doch ist seine Dazwischenkunft keine passive. Diese Thatsachen werden im ersten Theile dieser Abhandlung ausreichend bewiesen.

Wir sagten vorhin, dass Bordet zwei bestimmte Erscheinungen verwechselt, die Agglutination und die Reagglutination. Sie sind indessen sehr verschieden geartet und sollten keinesfalls mit einander verwechselt werden.

Die Agglutination ist der Act, in welchem sich die specifischen Substanzen mit dem Salze verbinden, um ein ausfällbares Gemisch zu ergeben. Sie kann in zwei Phasen getheilt werden: Die erste verdankt ihre Entstehung einer chemischen Verbindung (nicht aber einer „Sensibilisation") zwischen den specifischen Substanzen der Mikroben und dem Serum und dem Salze. Die zweite Phase, welche allein mit der Reagglutination identisch ist, charakterisirt sich durch die Niederschlagung der in der erste Phasen formirten Verbindung.



Die Reagglutination vollzieht sich, wenn bereits agglutinirte Mikroben sich neuerdings niederschlagen, nachdem sie in einer Flüssigkeit gerührt worden sind. Sie kann hervorgerufen werden selbst wenn die Flüssigkeit, in welcher die Bakterien schweben, kein Salz enthält.

Bordet hat gezeigt, dass sich die Reagglutination unter gewissen Voraussetzungen nur dann vollzieht, wenn sich in der Flüssigkeit NaCl in Auflösung befindet. Indem er aber hieraus den Schluss gezogen hat, dass die Erscheinung der Agglutination einer physikalischen Ursache zuzuschreiben sei, ist er wohl ein wenig zu weit gegangen, denn selbst angenommen, dass sein Versuch richtig wäre, so könnte er daraus doch nur immer Eines folgern: dass die Reagglutination und die zweite Phase der Agglutination als wahre Erscheinungen der Sedimentation anzusehen sind.

Unsere Erfahrungen stehen daher im directen Gegensatz mit den Ideen Bordet's und erheben sich wider die physikalische Theorie der Agglutination.



Schlussfolgerungen.

Aus unserem Experiment über den Mechanismus der Agglutination lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die mit agglutinirbarer Substanz zusammengebrachte agglutinirende Substanz wird durch die erstere gebunden, ohne dass eine makroskopische oder mikroskopische Veränderung diese Bindung kennzeichnet. Die solcher Art modificirten Mikroben bleiben lebend, frei und beweglich.

2. Die Einführung einer Spur von Salz in die Mischung ruft sofortige Agglutination hervor.

3. Das Volum des erhaltenen Niederschlages steht im Verhältniss zur Menge des zugesetzten Salzes und der zugesetzten Serummenge.

4. Die Rolle des Salzes ist keine passive, wie Bordet glaubt; das Salz wirkt activ und tritt in die Verbindung der agglutinirbaren mit der agglutinirenden Substanz ein.

5. Man kann selbst in einer salzfreien Flüssigkeit eine charakteristische Agglutination erhalten, wenn die Bakterien salzhaltig sind.

6. Die Verbindung zwischen den specifischen Substanzen und dem Salze muss als eine chemische Erscheinung angesehen werden, weil zwischen der relativen Menge der drei in die Verbindung eintretenden Substanzen eine enge und constante Beziehung besteht.

7. Die Verbindung kann sich unter diesen drei Substanzen in mehreren Proportionen vollziehen und so verschiedene Verbindungen ergeben.

8. Die so gebildete Verbindung ist ein neuer Körper, dessen Eigenschaften ganz verschieden sind von denjenigen, welche die Körper, von denen er herstammt, charakterisiren.

9. Bei der Agglutinationserscheinung ist eine grosse Anzahl anderer Salze an Stelle des Chlornatriums anwendbar.

10. Je nach der Natur des Salzes vollzieht sich die Erscheinung mehr oder weniger energisch.

11. Die Theorieen, nach welchen die Agglutination einem Aufquellen der Hülle der Mikroben zuzuschreiben ist, oder welche auf die Aenderung ihrer Vitalität gestützt sind, müssen verlassen werden.



Die anderen Theorieen, welche in der Agglutination eine intra- oder extracelluläre Niederschlagbildung mit Aufquellung der Bakterienhülle ansehen, sind nicht bewiesen und werden durch kein Experiment unterstützt.

Die physikalische Theorie, welche die Niederschlagung der Mikroben durch specifisches Serum den zusammentreffenden physikalischen Kräften zuschreibt, ist gleichfalls durch kein Experiment unterstützt.

12. Nach unseren Experimenten hat die Agglutinationserscheinung durch die chemische Bindung drei Substanzen hervorgerufen. Diese drei Substanzen sind: die specifische agglutinirbare Substanz der Bakterien, die specifische agglutinirende Substanz des Serums, und das Salz.

Die Agglutinationserscheinung ist der Bildung der Doppelsalze sehr ähnlich.

[Aus dem Königl. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt a/M.]
(Director: Geh. Rath Prof. Ehrlich.)

Ueber die tetanusgiftneutralisirende Eigenschaft des Gehirns.

Von

Stabsarzt Dr. **E. Marx,**
Mitglied des Institutes.

Die Mittheilung Wassermann's und Takaki's[1], dass es gelingt, durch normale Gehirnsubstanz die Giftigkeit des Tetanustoxins zu verringern bezw. bei richtigen Dosen ganz aufzuheben, eine Thatsache, die durch die verschiedensten Untersucher, z. B. durch Ransom[2], Metschnikoff[3], Marie[4], Blumenthal[5], Milchner[6], Danyz[7], Zupnik[8], ihre Bestätigung fand, war unstreitig theoretisch und praktisch von grosser Bedeutung. Diese Experimente waren von Wassermann und Takaki erdacht, um ein Prüfstein zu sein für die Seitenkettentheorie, welche an den giftempfindlichen Zellen das Vorhandensein von giftbindenden Receptoren voraussetzt. War diese Auffassung richtig, so müssten, schlossen die Autoren, die in vivo giftempfindlichen Zellen des Gehirns auch in vitro, wenigstens in frischem Zustande, Gift zu binden im Stande sein, d. h. es musste gelingen, mit Gehirn Tetanusgiftlösungen zu entgiften. Der Aus-

---

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 1.
[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 5. (Mitgetheilt durch v. Behring.)
[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898. p. 81 u. 263.
[4] *Ebenda.* 1898. p. 91.
[5] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 12.
[6] *Ebenda.* 1898. Nr. 16.
[7] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.
[8] *Prager med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 14/15.



fall der Experimente entsprach wie bekannt den theoretischen Voraussetzungen und wurden die Resultate demnach auch in diesem Sinne von Wassermann gedeutet.

Dieser Deutung wurde zunächst von Metschnikoff widersprochen, der zwar die Richtigkeit der Wassermann'schen Experimente auf Grund der Nachprüfungen, die er selbst und die Marie in seinem Laboratorium ausgeführt hat, anerkannte, aber unter anderem auf Grund weiterer Experimente Marie's zu einer anderen Deutung derselben kam. Marie fand, dass bei getrennter Injection von Gift und Gehirn selbst grosse Gehirnmengen keinen Schutz ausübten. Metschnikoff wollte deswegen nichts von einer Entgiftung durch Gehirnsubstanz in vitro wissen, sondern sah die leukocytenanlockende Wirkung des zusammen mit dem Gift injicirten Gehirnbreies als die wahre Ursache der scheinbar eintretenden Entgiftung bei der Mischung von Tetanusgift und Gehirnbrei an. Die Leukocyten wären es, nach der Ansicht Metschnikoff's, welche das Gift zerstörten und das Gehirn also nur Mittel, um diese herbeizulocken.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, eine eingehende Kritik dieser Versuche auszuüben, sondern muss das wohl der direct hierbei betheiligten Seite überlassen werden. Ich möchte aber wenigstens hier kurz zwei Punkte hervorheben, welche mir nicht genügend berücksichtigt zu sein scheinen. Zunächst ist schon bei einem gelösten Antitoxin stets der Neutralisationserfolg bei Berrühung von Antitoxin und Gift im Glase erheblich grösser als der Heilerfolg, den dieselbe Dose im Thiere ausübt. Dann kommt bei diesen Versuchen noch dazu, dass wir es nicht mit einem gelösten Antitoxin zu thun haben, sondern dass die giftneutralisirende Wirkung an eine erfahrungsgemäss recht schwer resorbirbare Masse, die Gehirnemulsion, gebunden ist.

Später war es dann v. Behring, der die Wassermann'sche Erklärung seiner Gehirnbindungsversuche auf Grund folgenden Experimentes in Zweifel zog, ohne sich allerdings zunächst bindend nach der einen oder der anderen Seite zu äussern. v. Behring[1] führte auf Grund von Experimenten von Kitashima Folgendes aus:

„Mischt man die Emulsion von etwas frischer Gehirnsubstanz eines Meerschweines mit einer Giftmenge von genau bekanntem Wirkungswerth, so tritt bei kleinen Giftmengen vollständige Entgiftung, bei grösseren eine deutliche Abnahme ihrer Giftigkeit ein. Nun sollte man eigentlich erwarten, dass eine in ihrer krankmachenden Wirkung durch Gehirnemulsion herabgesetzte grössere Giftmenge weniger Antitoxin zur Neutralisirung

[1] v. Behring, *Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten.* Th. I. S. 1033.



braucht, als vor dem Zusatz der Gehirnemulsion; das ist aber durchaus nicht immer der Fall. In der Versuchsanordnung

$$\left\{\begin{array}{l}\left\{\begin{array}{l}0\cdot008^{\text{ccm}}\text{ G. L. Nr. 3}\\0\cdot2^{\text{ccm}}\text{ Gehirnemulsion}\end{array}\right.\\\quad\text{1 Stunde später:}\\{}^{1}/_{1000}\text{ A.-E.}\end{array}\right.$$

fanden wir nicht bloss keinen Ueberschuss an Antitoxin, sondern es trat nach Injection einer solchen Mischung bei Mäusen der Tod an Tetanus ein."

Dieses Experiment liess v. Behring vermuthen, dass weitere Untersuchungen die Frage der giftneutralisirenden Wirkung des Meerschweingehirns im Sinne der oben skizzirten Anschauungen Metschnikoff's entscheiden werden.

Dass es bei dem Zusammentreffen von lebendem Gehirn mit Tetanusgift offenbar zu einer Bindung von Gift durch das Gehirn kommt, das bewies eine spätere Arbeit aus dem v. Behring'schen Institut. Ransom[1] studirte die Verhältnisse, die sich nach Injection von Tetanustoxin bezw. Antitoxin in den subarachnoidalen Raum ergeben. Diese schönen Versuche hier recapituliren zu wollen, würde zu weit führen, ich will mich begnügen, das Schlussurtheil von Ransom zu citiren, der sich folgendermaassen äussert:

„Die Versuche unterstützen in kräftiger Weise die Annahme, dass das Tetanusantitoxin im Centralnervensystem gebunden wird, sie deuten ferner darauf hin, dass sich diese Bindung etwas allmählich vollzieht."

Es ist sicher ohne Weiteres statthaft, diese Versuche am lebenden Gehirn mit denen mit todtem Gehirn in Parallele zu setzen. Es wäre durchaus nicht verständlich, weshalb sich ein Gehirn, frisch dem getödteten Thiere entnommen, in seiner tetanusgiftbindenden Eigenschaft anders verhalten sollte, wie es wenige Minuten vorher im lebenden Thiere that.

Auf Grund dieser letzten Publication in dieser Frage wurde eine von mir im Institut bereits begonnene Arbeit, welche sich mit diesbezüglichen Untersuchungen beschäftigte, als nunmehr gegenstandslos abgebrochen.

Die Experimente Kitashima's sind dann später, allerdings ohne eigene Nachprüfung, von Gruber[2] aufgenommen worden, der in dieser Thatsache einen weiteren Beweis für die von ihm behauptete Unrichtigkeit der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie erblickte. Dass aber diese Experimente Kitashima's schon auf Grund einer einfachen Berechnung als nicht irgendwie beweisend angesehen werden können, das führte treffend

---

[1] Hoppe-Seyler's *Zeitschrift für physiolog. Chemie.* 1900/1901. Bd. XXXI. S. 282 ff.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 46—49.



Paltauf[1] in einer Erwiderung auf Gruber's Auslassungen aus. Paltauf äusserte sich wie folgt:

„0·008 ccm Tetanusgift Nr. 3 + 0·2 ccm Gehirn, 1 Stunde später $^1/_{1000}$ A.-E. Das Tetanusgift Nr. 3 ist sehr stark. 1 ccm enthält 5 Millionen Maus. 15 Maus sind eine tödtliche Dose für eine Maus; im Versuch sind also 40000 Maus oder mehr als die 2600fache Dosis verwendet, welche allerdings durch $^1/_{1000}$ A.-E. neutralisirt wird. Nach Wassermann kann aber 1 ccm Emulsion höchstens 10 tödtliche Dosen ausgleichen, nach anderen 30 bis 100, mithin ist $^1/_5$ ccm für höchstens 20 Giftdosen ausreichend, was bei der grossen Dosis von über 2600 Giftdosen geradezu minimal ist."

Erwähnt sei noch, dass gegen die von Gruber vorgetragenen Anschauungen gerade auch in dieser speciellen Frage Blumenthal und Wassermann[2] sich wandten. Blumenthal erinnerte daran, dass bei Zusatz von Gehirn zu einer Giftlösung sich zeigen lässt, dass nach Abcentrifugiren des Gehirns die ursprüngliche Giftlösung entgiftet ist, ein Resultat, welches sich mit gekochtem Gehirn nicht erreichen lässt. Blumenthal erinnerte ferner daran, dass er gezeigt hatte, wie durch Giftzufuhr in vivo die giftneutralisirende Wirkung des Gehirns durch Bindung des eingeführten Giftes im Verhältniss zu der Giftmenge postmortal geprüft sich verringert hat.

Auch Wassermann ist nach wie vor davon überzeugt, dass es sich hier um eine chemische Bindung handelt. Dies beweist z. B. auch der Umstand, dass beim Kaninchen, einem Thiere, bei dem auf Grund der Untersuchungen von Dönitz und Roux eine weite Verbreitung der tetanusgiftbindenden Receptoren anzunehmen war, auch andere Organe in vitro Gift zu neutralisiren vermögen, im Gegensatz zum Meerschwein, bei welchem ausschliesslich das Gehirn Gift zu binden im Stande ist.

Um nunmehr endgültig zu entscheiden, ob bei Zusatz von Gehirn zum Tetanusgift es sich thatsächlich um eine Giftbindung handelt und ob demgemäss eine Summation der giftneutralisirenden Wirkungen von Gehirn und Antitoxin stattfindet, sollten die alten Arbeiten wieder aufgenommen werden. Es wurde wieder mit der Nachprüfung der Versuche Kitashima's begonnen und zwar unter Bedingungen, die dessen Fehlerquelle, auf die völlig unabhängig von uns Paltauf hingewiesen hat. nämlich die Wahl zu grosser Giftdosen vermeiden.

---

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 51.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Vereinsbeilage Nr. 3.

Das Material und dessen Zubereitung.

Da von der Art und Weise der Zubereitung der Gehirnemulsion besonders sicherlich bei diesen Versuchen sehr viel abhängt, scheint es von Interesse, dieselbe, obgleich sie s. Z. schon Wassermann und Takaki beschrieben haben, hier nochmals eingehend zu schildern.

Es wurde je 1 Meerschweingehirn mit 10 ccm 0·85 procentiger NaCl-Lösung emulgirt. Da die Emulsion, wenn man gute und gleichmässige Resultate erzielen will, äusserst fein sein muss, so ging ich stets in der Weise vor, dass ich die fein zerstampfte Gehirnmasse unter Anfangs tropfenweisem Zusatz der Kochsalzlösung emulsionirte. Es empfiehlt sich übrigens, diese Procedur nicht in einem Mörser vorzunehmen, sondern bediente ich mich stets dazu Reibegläser, wie ich sie auf der Tollwuthschutzstation zur Darstellung der feinen Markemulsionen für die Injection benützte: ca. 10 cm hohe spitzglasähnliche Gläser, welche sich jedoch nicht zu einer Spitze, sondern zu einer Kugelfläche verjüngen, auf welche ein geschliffener Glasstab passt.[1] Die an und für sich schon sehr feinen Emulsionen wurden dann noch durch Herzberg'sche Trichter, wie sie bei der Papierprüfung zur Anwendung kommen, getrieben. Benützt man die feinsten, welche mit der engmaschigsten existirenden Drahtgaze armirt sind, so sind die so gewonnenen Verreibungen thatsächlich frei von makroskopisch gröberen Partikelchen.

Als Gift diente mir das im Institut für Prüfungszwecke conservirte Tetanusgift, welches übrigens in Folge der besonderen Darstellungsmethode im Gegensatz zu den v. Behring'schen Testgiften, wenigstens so weit diese im Handel zu beziehen waren, als sporenfrei bezeichnet werden kann. Diese Thatsache ist vielleicht gerade für Gehirngiftexperimente nicht ohne Bedeutung, da unter den hier gegebenen Bedingungen ein Auskeimen der Sporen und eine Giftproduction im Thiere nicht ohne Weiteres von der Hand gewiesen werden kann.

Diese Möglichkeit, mit der sicher ziemlich oft zu rechnen ist, war es auch, welche Herrn Geheimrath Ehrlich schon vor langer Zeit veranlasst hatte, für Prüfungszwecke und feinere experimentelle Studien nur möglichst sporenfreie Tetanusgifte zuzulassen. Ueber die Besonderheiten des im Institut gebräuchlichen Verfahrens zur Gewinnung solcher Gifte und über eine Methode, welche gestattet, Tetanusgift dauernd unveränderbar aufzubewahren, wie sie sich hier seit langer Zeit bewährt hat, werde ich demnächst an anderer Stelle berichten.

Als Antitoxin benützte ich das gleichfalls für Prüfungszwecke conservirtes Testantitoxin, welches in 1 grm 100 A.-E. Behring enthält.

[1] Zu beziehen durch die Firma F. und M. Lautenschläger, Berlin N.



Ausführung der Versuche.

Die Ausführung der Versuche richtete sich im Princip genau nach der von Kitashima gewählten Versuchsanordnung. Es wurden, um auf die Einzelheiten einzugehen, zu je 1 ccm der Giftverdünnung 1:400 der Normallösung des Giftes, eine Menge, welche die 40fach tödtliche Dose für eine Maus von 15 grm repräsentirt, die gewählten Dosen der Gehirnemulsion bezw. einer Verdünnung 1:10 dieser Emulsion hinzugesetzt, durch Hinzufügen von 0·85 procentiger NaCl-Lösung die Flüssigkeit auf 2.5 ccm gebracht und diese Mischung gut durchgeschüttelt. Nach Ablauf einer Stunde wurden 0.5 ccm der betreffenden Serumverdünnungen hinzugegeben und nach nochmaligem tüchtigen Durchmischen je 0·5 ccm weissen Mäusen von 15 grm Gewicht subcutan injicirt. Es sei noch erwähnt, dass bei den Controlen, welche nur Gehirn und Gift erhielten, genau ebenso verfahren wurde, nur dass anstatt 0·5 ccm Serum 0.5 ccm NaCl-Lösung nach 1 Stunde hinzugegeben wurde. Die Controlmischung Gift und Serum wurde quantitativ genau ebenso behandelt und wurde in der üblichen Weise nach 30 Minuten langer Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin injicirt. Es sei übrigens noch bemerkt, dass es keinen irgendwie wesentlichen Unterschied machte, ob die Mischung Gift-Gehirn-Serum gleich nach dem Serumzusatz injicirt wurde, oder ob man auch in diesem Falle das Serum noch eine halbe Stunde auf das Gift-Gehirngemisch wirken liess.

Versuchsergebnisse.

Meine Versuche, welche über 200 Mäuseexperimente umfassen, geben auch nicht den geringsten Anhalt dafür, dass die Erscheinung, wie sie Kitashima gefunden, die Regel ist. Im Gegentheil bin ich auf Grund meiner Versuche in der Lage, den sicheren Schluss zu ziehen, dass es sich stets um eine Summation der giftneutralisirenden Wirkung des Gehirns und des Antitoxins handelt und durchaus keine Störung der antitoxischen Wirkung des Serums durch die vorhergehende Einwirkung des Gehirns auf das Tetanusgift eintritt. Diese Thatsache fand ich stets, gleichgültig, ob ich mit grossen oder ganz kleinen Gehirndosen arbeitete. Allerdings verlaufen die Reihen mit Gehirnemulsionen, auch solche mit Gehirn und Gift allein ohne Serum, nicht stets so glatt, wie Gift-Serumreihen. Das kann aber nicht die geringste Verwunderung erregen, sondern ist es ganz selbstverständlich, dass die hier in Emulsion befindlichen Partikelchen, selbst wenn diese nach Möglichkeit fein und homogen angefertigt ist, niemals so gleichmässige Wirkungen hervorrufen können, wie eine Lösung von Antitoxin.



Aus der grossen Fülle meiner durchaus eindeutigen, stets das gleiche Resultat ergebenden Versuche seien als Beispiele nur die folgenden drei herausgewählt. Dieselben illustriren nebenbei auch die bekannte Thatsache, dass die giftneutralisirende Kraft der einzelnen Gehirne unter Umständen eine sehr verschiedene ist.

Tabelle I.

Grad der Serumverdünnung	Controlversuche. Gift und Serum	Versuchsreihe. Gift — 1·5 ccm Gehirn — Serum
1 : 17 500	$+_{3}$	mässig krank
1 : 15 000	$+_{4}$	leicht krank
1 : 12 500	$+_{4}$	„ „
1 : 10 000	$+_{7}$	mässig krank
1 : 8000	$+_{9}$	„ „
1 : 6000	$+_{9}$	Spur krank
1 : 4000	mässig krank	„ „
Controle nur Gift und 1·5 ccm Gehirn		$+_{9}$

Tabelle II.

Grad der Serumverdünnung	Controlreihe Gift und Serum	Versuchsreihe. Gift — 0·2 ccm Gehirn — Serum
1 : 17 500	$+_{3}$	mässig krank
1 : 15 000	$+_{3}$	„ „
1 : 12 500	$+_{4}$	„ „
1 : 10 000	$+_{4}$	„ „
1 : 8000	sehr schwer krank	„ „
1 : 6000	schwer krank	Spur krank
1 : 4000	mässig krank	„ „
1 : 3000	„ „	gesund
1 : 2000	Spürchen krank	„
1 : 1000	gesund	„
Controle nur Gift und 0·2 ccm Gehirn		$+_{4}$

Tabelle III.

Grad der Serumverdünnung	Controlreihe. Gift und Serum	1. Versuchsreihe. Gift - 0·1 ccm Gehirn - Serum	2. Versuchsreihe. Gift - 0·2 ccm Gehirn - Serum
1 : 17 500	$+_{4}$	sehr schwer krank	sehr schwer krank
1 : 15 000	$+_{4}$	„ „ „	„ „ „
1 : 10 000	$+_{5}$	„ „ „	mässig krank
1 : 5000	mässig krank	mässig krank	„ „
Controle: nur Gift u. 0·1 ccm bez. 0·2 ccm Gehirn		$+_{4}$	$+_{4}$



In allen diesen Versuchsreihen, die für sich selbst sprechen, sieht man, dass die Mäuse, welche nur Gift und Gehirn erhalten haben, zu Grunde gehen, während durch Antitoxinzusätze, die als solche nicht zur Neutralisation der Giftdose ausreichen, Thiere mit diesen Gehirndosen gerettet werden. Es summiren sich also Gehirndosen, die als solche nicht schützen, mit nichtschützenden Antitoxindosen zu schützenden Dosen.

Zusammenfassung.

1. Die tetanusgiftneutralisirenden Wirkungen des Meerschweingehirnes und des Antitoxins summiren sich bei Einwirkung auf das Gift in vitro.

2. Man ist berechtigt, hieraus den Schluss zu ziehen, dass die tetanusgiftneutralisirenden Wirkungen des Meerschweingehirnes und des Antitoxins Functionen sind, die principiell als gleichwerthige angesehen werden müssen.

Frankfurt a/M., den 10. April 1902.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten in Bern.]

Ueber Pestschutzmaassregeln.

(Pestvaccins, Pestserum und Pestuntersuchungskasten.)

Von

Prof. Dr. **Tavel,**
Director des Institutes,

Dr. **Krumbein,**
Chef der Serumabtheilung,

Dr. **Glücksmann,**
Chef der Wuth- und Pestabtheilung.

Vorwort.

Im Jahre 1900 wurde mit Unterstützung seitens der Eidgenossenschaft und auf Antrag des Hrn. Dr. Schmid, Director des eidgenössischen Gesundheitsamtes, im hiesigen Institute ein Laboratorium für das Studium der Pest eingerichtet.

Zweck dieses Laboratoriums ist, die durch das jetzige Herannahen der Pest gebotenen Bekämpfungsmittel zu beschaffen, d. h. es soll speciell folgenden Zwecken dienen:

1. Schneller Diagnose bei verdächtigen Fällen,
2. Zubereitung der geeignetesten Vaccins,
3. Zubereitung wirksamen Serums,
4. Organisation von Pestcursen für ärztliche Bakteriologen der Schweiz.

Diesem Programm ist die Pestabtheilung, die nach den gleichen Principen, wie die Pestabtheilung des kaiserlich deutschen Gesundheitsamtes eingerichtet wurde, im Laufe der Zeit gerecht geworden.

Ein Pest-Untersuchungskasten ist nach den Angaben der Directoren des Gesundheitsamtes und des Institutes angefertigt worden, der alle nöthigen Utensilien und Instrumente für eine Section und sofortige bakteriologische Untersuchung im Falle eines Pestverdachtes enthält; die Einrichtung desselben wird genauer am Schlusse dieser Arbeit beschrieben.



Die Vaccins sind Gegenstand ausführlicher experimenteller Studien gewesen und sind speciell von Dr. Glücksmann, dem die Abtheilung übertragen ist, bereitet und geprüft worden.

Die Vorbehandlung der Pferde und die Bereitung des Serums hat Dr. Krumbein übernommen und sind jetzt schon, wie man aus dem Berichte ersehen kann, sehr günstige Resultate mit diesem Serum experimentell erzielt worden.

Im April und October 1901 fanden bereits Pestcurse statt, an welchen die Leiter der verschiedenen Peststationen der anderen Universitäten der Schweiz theilnahmen.

Wir geben hier folgend ein Résumé der Experimente mit den zugehörigen Tabellen, um die Uebersichtlichkeit zu erleichtern.

Pest-Vaccins.

Darstellungsmodus.

Vaccin Haffkine.[1]

Das Ausgangsmaterial bildet eine 2tägige, virulente Serumcultur, die aus dem Herzblute einer mit Pest inficirten und daran gestorbenen Ratte gewonnen worden ist. Von dieser Cultur erfolgt die Aussaat in grosse, etwa $1^1/_2$ Liter haltende, mit Nährbouillon gefüllte Kolben, die 1 Monat lang bei 30° C. im Thermostaten bebrütet werden. Während dieser Zeit werden die Kolben einige Male geschüttelt. Hierauf erfolgt die Sterilisation der Culturen im Wasserbade 1 Stunde lang bei 70° C. Nach vollzogener Sterilisation wird 0·5 Procent Carbolsäure beigegeben. Die normale Dosis für einen erwachsenen Menschen beträgt von diesem Vaccin 3^{ccm}, für eine Ratte von 200^{grm} Gewicht 6^{ccm}.

Vaccin der Deutschen Commission.[1]

Die Deutsche Pestcommission in Bombay glaubte, dass mit ihrem Verfahren eine genauere Dosirung des Vaccins ermöglicht werde, als es bei der Haffkine'schen Methode der Fall ist.

In unserem Institute wird die Herstellung des Vaccins in folgender Weise ausgeführt.

Das Ausgangsmaterial bilden ebenfalls Serumculturen, wie bei dem Vaccin Haffkine. Von diesen Culturen werden Agarflaschen mit grosser

---

[1] Bericht der Pestcommission 1897. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XVI.



Culturfläche geimpft, 3 Tage im Brütschrank bei 30° C. belassen, hieraut mit steriler Bouillon aufgeschwemmt und die Aufschwemmung bei 65° C. 1 Stunde lang im Heissluftschrank sterilisirt. Für je 10 qcm Culturfläche verwendet man 3 ccm Bouillon zur Aufschwemmung. Die Dosirung ist dieselbe wie oben für das Vaccin Haffkine angegeben.

Vaccin Lustig-Galeotti.[1]

2tägige Serumculturen werden in Bouillon verimpft, dieselben im Brütschrank 2 Tage bei 30° C. gehalten und die erhaltene Cultur vermittelst einer grossen sterilisirten Pipette auf Agarflaschen mit grosser Culturfläche übertragen. Nach 3- bis 4tägiger Bebrütung bei 30° C. werden die Agarculturen mit sterilisirter 1procentiger Kalilauge übergossen und durch Schütteln der Flaschen allmählich aufgelöst, sodass eine hühnereiweiss-ähnliche, fadenziehende Masse entsteht. Letztere wird sodann in Bechergläser abgegossen, mit 1procentiger Essigsäure unter fortwährendem Umrühren gefällt, wobei sich flockige Niederschläge bilden, die allmählich zu Boden sinken. Die überstehende Flüssigkeit wird nun weggeschüttet, das Sediment auf Papierfilter gesammelt und rasch mit sterilisirtem Wasser so lange abgewaschen, bis die abfiltrirende Flüssigkeit eine neutrale Reaction ergiebt. Man sammelt den auf dem Filter befindlichen Rückstand in Schalen und trocknet ihn im Vacuum. — Die getrocknete Masse wird pulverisirt und stellt eine hellbraune Substanz dar, die sich lange Zeit aufbewahren lässt. Lustig und Galeotti betrachten diese Substanz als ein Nucleoproteïd. — Bei Gebrauch wird die betreffende Quantität Substanz in sterilisirter 1- bis 2procentiger Natr. carbonic. calcinat.-Lösung aufgelöst. — Die normale Dosis dieses Vaccins für den erwachsenen Menschen ist 0·0133 grm Trockensubstanz. Die Trockensubstanz wird in Quantitäten von 0·04 grm, aufgelöst in 21 ccm Natrium carbonicum-Lösung für 3 Immunisationen, oder als 2 grm trockenes Pulver nebst 1 Liter steriler Natrium carbonicum-Lösung für 143 Immunisationen abgegeben, wobei man die Auflösung selbst bewerkstelligen muss.

Modificirte Darstellung des Lustig'schen Vaccins.

Ferner sei ein von uns geübtes Verfahren erwähnt, das eine Combination der Haffkine'schen und der Lustig'schen Methode darstellt.

1 Monat alte Bouillonculturen, in gleicher Weise wie bei der Gewinnung des Haffkine'schen Vaccins hergestellt und sterilisirt, werden

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 15.



mit Ammoniumsulfat gefällt, der Rückstand auf dem Filter ausgewaschen und in 1 procentiger Kalilauge aufgelöst, mit 1 procentiger Essigsäure und einigen Tropfen 5 procentiger Salzsäure gefällt, sedimentirt, auf Papierfilter gesammelt, mit sterilisirtem Wasser bis zur neutralen Reaction des abfiltrirenden Wassers ausgewaschen und in einer Schale im Vacuum getrocknet und dann pulverisirt. Man erhält ein braunes Pulver, das bei Gebrauch in 1- bis 2 procentiger steriler Natr. carbonic. calcinat.Lösung aufgelöst wird.

Vaccin Calmette.

Der Vollständigkeit halber geben wir hier noch das Verfahren von Calmette zur Darstellung von Pestvaccin, das darin besteht, Culturen auf Agar direct einzutrocknen, oder Bouillonculturen zuerst zu filtriren und den Rückstand eintrocknen zu lassen. Die gewonnene Masse wird pulverisirt und das Pulver in zugeschmolzenen Tuben aufbewahrt; dasselbe kann leicht abgewogen, aufgelöst und injicirt werden.

Die Resultate dieser Methode, die keinen Vortheil gegenüber der Lustig'schen, aber viele Gefahren bei einer Engros-Darstellung mit sich bringt, haben wir nicht erprobt.

Experimentelles.

Vaccin Haffkine.

Erstes Experiment (Tabelle I, Parallelversuch zu Tabelle V, X, XVII).

Immunisirung: 28. VIII. 1900. Es werden 2 Ratten mit je 5 ccm und 1 Meerschweinchen mit 7 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Die auftretenden Krampf- und Collapserscheinungen[1] dauern bei Ratte I etwa 3 Minuten, bei Ratte II $^1/_2$ Minute; das Meerschweinchen zeigt die gleichen Erscheinungen, aber in intensiverer Weise während $^1/_2$ Stunde. Am nächsten Tage fressen die Thiere wenig und sind etwas krank. Der Zustand bessert sich allmählich und am 4. Tage haben sich die Thiere vollständig erholt.

Infection: 6. IX. 1900. 10 Tage nach erfolgter Immunisirung werden die beiden Ratten, das Meerschweinchen und ein Controlmeerschweinchen mit 1 Oese einer 2tägigen Serum-Pestcultur intraperitoneal inficirt.

Das immunisirte und das Controlmeerschweinchen sind am nächsten Tage krank; die beiden Ratten hingegen zeigen keinerlei Erscheinungen.

Am zweiten Tage nach der Infection stirbt das Controlmeerschweinchen, am dritten Tage eine der immunisirten Ratten (Ratte II). Das immunisirte Meerschweinchen stirbt am 7. Tage, während Ratte I lange Zeit gesund bleibt und erst am 15. II. 01 an unbekannter Ursache stirbt.

[1] Nähere Beschreibung siehe S. 263 u. 264.



Tabelle I. Vaccin Haffkine.

Immunisirung von 2 Ratten mit je 5 ccm und 1 Meerschweinchen mit 7 ccm Vaccin. Infection nach 10 Tagen.

Thiere	27. VII.			28. VIII.	29. bis 30. VIII.	31. VIII.	6. IX.	7. IX.	8. IX.	9. IX.	10. IX.	11. IX.	12. IX.	13. IX.
Ratte I	5 ccm	Intraper. Imm. Krämpfe, Collaps	3 Min.	fress. wen., krank	Zustand besser	Zustand gut	Intraperiton. Infection mit 1 Oese Pestcultur	gesund			leicht krank	zieml. munter	munter	gesund
II	5 ccm		½ Mn.							†				
Meerschw.	7 ccm		½ Std.								leicht krank	frisst	munter	†[1]
Control-Meerschweinchen								krank	†					

Tabelle II. Vaccin Haffkine.

Immunisirung von 6 Meerschweinchen (250 bis 300 grm) mit 6 ccm Vaccin. Infection nach 15 Tagen.

Thiere	29. X.	30. X.	1. bis 7. XI.	13. XI.	13. XI.	14. XI.	15. XI.	16. XI.	17. XI.	18. XI.	18. XI.
Meerschw. I	6 ccm Vaccin intraperitoneal. Krämpfe u. Coll. 10 b. 20 Min.	munter	munter, Gewicht etwas abgenommen	Gewicht zugenommen	Intraperitoneale Infection mit ½ Oese Pestcultur	munter	munter	†			
II		„				„	„	munter	fressen gut	†	
III		„				„	„	„		krank	†
IV		„				„	„	krank	† 11 U. Vm.		
V		„				„	„	munter	frisst gut	† 10 U. Vm.	
VI		„				„	„	†			
Control-Meerschweinchen						krank	†				

Zweites Experiment (Tabelle II, Parallelversnch zu Tabelle VI u. XII).

Immunisirung: 29. X. 1900. Es werden 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) von 250 bis 300 grm Körpergewicht mit je 6 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps 10 bis 20 Minuten lang. Am nächsten Tage munter. Während der folgenden 8 Tage geringe Gewichtsabnahme, später Zunahme des Körpergewichts.

[1] Tuberkelähnliche Pestherde im Netz und der Lunge.



Infection: 13. XI. 1900. Infection sämmtlicher Thiere sammt eines Controlthieres 15 Tage nach der Immunisirung. Am nächsten Tage sind die immunisirten Thiere munter, das Controlthier ist krank und stirbt am 2. Tage. Immunisirte Thiere munter. Am 4. Tage stirbt Meerschweinchen I und VI; Meerschweinchen IV ist krank, während Meerschweinchen II, III und V gesund erscheinen. Am 5. Tage stirbt das kranke Meerschweinchen IV; die überlebenden Thiere (II, III und V) fressen gut. Am 6. Tage sterben II und V; das letzte Thier, Meerschweinchen III ist krank und stirbt in der Nacht vom 6. zum 7. Tage nach der Infection.

Tabelle III. Vaccin Haffkine.

Immunisirung von 6 Meerschweinchen (370 bis 400 grm) in Intervallen: 1. 3 ccm, 2. 5 ccm, 3. 10 bezw. 5 ccm Vaccin. Keine Infection.

Thiere	26. XI.	29. XI.	3. XII.	3/4. XII.	5. XII.	6. XII.	6/7. XII.	21. XII.	23. XII.
Meerschw. I	erste Intraperitoneale Immunisirung 3 ccm Vaccin. Krämpfe und Collaps 3 bis 5 Minuten	zweite intraperitoneale Immunisirung 5 ccm Vaccin. Starke Krämpfe und Collaps 10 Minuten	3. intraperit. Immunisirung 10 ccm Vaccin. Stark. Krämpf. u. Coll. 1 1/2 St.	† Pneumonie					
II					3. intraperiton. Immunisirg. 5 ccm Vaccin. Starke Krämpfe u. Coll. 1 Std.		† Pneumonie		
III							† Pneumonie		
IV						† Pneumonie			
V								krank	† Pneumonie
VI							† Pneumonie		

Drittes Experiment (Tabelle III, Parallelversuch zu Tabelle XIII u. VII).

Erste Immunisirung: 26. XI. 1900, 3 ccm Vaccin. Es werden 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) von 370 bis 400 grm Körpergewicht in drei Intervallen mit je 3, 5 und 5 bezw. 10 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Nach der ersten Immunisirung mit 3 ccm Vaccin dauern die Krämpfe und Collapszustände 3 bis 5 Minuten.

Zweite Immunisirung: 29. XI. 1900. 5 ccm Vaccin. Bei der zweiten, 3 Tage nachher mit 3 ccm vorgenommenen, intraperitonealen Immunisirung sind die Krämpfe heftiger und dauern etwa 10 Minuten.

Dritte Immunisirung: 3. XII. 1900. 1 Meerschweinchen 10 ccm Vaccin. 7 Tage nach der ersten Immunisirung wird ein Meerschweinchen (I) mit 10 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Das Thier zeigt sehr starke Krampf- und Collapserscheinungen, die etwa 1/2 Stunde andauern und stirbt in der Nacht, die auf den Tag der Immunisirung folgt.

Tabelle IV. Vaccin Haffkine.

Immunisirung von 4 Meerschweinchen (210 bis 300 ^{grm}) in Intervallen: 1. Dosis: 3 ^{ccm}, 2: 5 ^{ccm}, 3: 10 ^{ccm}.

Infection: Nach 10 Tagen.

Thiere	6. IV.	7. IV.	8. IV.	12. IV.	22. IV.	23. IV.	24. IV.	25. IV.	26. IV.	27. IV.	29. IV.
Meerschw. I	1. intraper. Immunisirg. 3 ccm Vaccin. Krämpfe u. Coll. 1 b. 2 Min.	je ca. 20 grm Verlust an Körpergewicht	2. intraper. Immunisirg. 5 ccm Vaccin. Stärkere Krämpfe, Collaps und Cyanose ca. 20 Minuten.	je 10 grm Verlust an Körp.-gewicht. 3. intraperit. Immunisirg 10 ccm Vacc. Stärk. Krämpfe u. Collaps 1/2 Std., dann munter.	Infection: intraper. 1/2 Oese	leicht krank	leicht krank, frisst	leicht krank	munter		[1]
II					subcutan 1/2 Oese	„	leicht krank, frisst	„	„		†
III					conjunctival	„	Conjunctivitis	„	„	†	
IV					cutan	„	leicht krank, frisst	„	krank	†	
		Control-Meerschweinchen		Ia	intraper. 1/2 Oese	sehr krank	†				
		„	„	IIa	subcutan 1/2 Oese	leicht krank	leicht krank, frisst	„	munter	†	
		„	„	IIIa	conjunctival	„	Conjunctivitis	„	„	†	
		„	„	IVa	cutan	„	leicht krank, frisst	„	„		†

[1] 25/26. VI. leicht krank, frisst nicht, † 26/27. VI. Abgelaufene Peritonitis; Lungenspitze pneumonisch, die übrige Lunge blass.

Dritte Immunisirung: 5. XII. 1900. 5 Meerschweinchen: 5 ccm Vaccin. Am 9. Tage nach der ersten Immunisirung werden die überlebenden 5 Thiere (II bis VI) mit je 5 ccm Vaccin zum dritten Male intraperitoneal geimpft, nachdem der Versuch mit einer Dosis von 10 ccm bei Meerschweinchen I gezeigt hat, dass dieselbe zu hoch ist. Heftige Krämpfe und Collaps folgen auf die Injection und dauern etwa 1 Stunde. Am nächsten Tage stirbt Meerschweinchen IV; in der Nacht des gleichen Tages sterben die Thiere II, III und VI; das überlebende Thier V wird 16 Tage nach der dritten Immunisirung krank und stirbt 2 Tage darauf.

Zu bemerken ist, dass während der Zeit dieses dritten Experimentes in den Kranken-Ställen des Institutes eine heftige Pneumonie-Epidemie herrschte, welcher zahlreiche Thiere erlegen sind. Es ist also anzunehmen, dass die Versuchsthiere in ihrer Constitution geschwächt und weniger widerstandsfähig, der Seuche zugänglicher waren.

Viertes Experiment (Tabelle IV, Parallelversuch zu Tabelle XV).

Erste Immunisirung: 6. IV. 1901. 3 ccm Vaccin. Immunisirung von 4 Meerschweinchen (bezeichnet I bis IV) von 210 bis 300 grm Körpergewicht in drei Intervallen mit je 3, 5 und 10 ccm Vaccin. Nach der ersten Vaccination mit 3 ccm tritt Krampf und Collaps auf, welche 1 bis 2 Minuten anhalten.

Zweite Immunisirung: 8. IV. 1901. 5 ccm Vaccin. Die zweite Immunisirung mit 5 ccm Vaccin erfolgt 2 Tage darauf; die Begleiterscheinungen sind heftiger und dauern 20 Minuten; auch tritt Cyanose der Schleimhäute und der unbehaarten Theile der Extremitäten auf.

Dritte Immunisirung: 10. IV. 1901. 10 ccm Vaccin. Die dritte Immunisirung folgt 4 Tage nach der ersten Vaccination mit 10 ccm Vaccin; die Reizzustände noch stärker ausgesprochen in der Dauer von $^1/_2$ Stunde.

In Bezug auf das Körpergewicht sei bemerkt, dass die Thiere nach der ersten und der zweiten Vaccination jedes Mal 20 grm verloren haben.

Infection 22. IV. 1901. 10 Tage nach der letzten oder 16 Tage nach der ersten Vaccination werden sämmtliche Thiere mit Pestcultur inficirt und zwar nach folgendem Modus:

Meerschweinchen I: $^1/_2$ Oese intraperitoneal,
" II: $^1/_2$ " subcutan,
" III: Impfung in den linken Conjunctivalsack,
" IV: Einreiben in die rasirte Haut.

Controlthier Ia: $^1/_2$ Oese intraperitoneal u. s. w., jedes Controlthier, in der Impfart entsprechend dem betreffenden Versuchsthier, als Controlthier Ia, IIa, IIIa und IVa bezeichnet.

Am nächsten Tage sämmtliche Versuchs- und Controlthiere krank; Controlthier Ia sehr krank.

Am 2. Tage stirbt Controle Ia; übrige Thiere krank, fressen aber; Controle IIIa zeigt Conjunctivitis.

Am 3. Tage sämmtliche Thiere krank.

Am 4. Tage Thier IV und Controle IVa krank, übrige munter.



Tabelle V. Vaccin der deutschen Commission.

Immunisirung von 3 Ratten je 6 ccm Vaccin. Infection: 1. nach 9 Tagen, 2. nach 37 Tagen, 3. nach 65 Tagen.

Thiere	3. VII.	5. VII.	12. VII.	13. VII.	17. VII.	9. VIII.	12.–22. VIII.	22. VIII.	6. IX.	7. IX.	8. IX.	11. IX.	12. IX.
Ratte I	6 ccm Vaccin intraperitoneal. Krämpfe u. Collaps 3 Minuten	†	1. Infection			1., 2. intraperitoneale Infection mit Pestcultur			2., 3. intraperitoneale Infection mit 1 Oese Pestcultur				
„ II		munter	1 Oese subcutan		munter		munter	†[1] (Unfall)					
„ III		„	Conjunctivalsack	Conjunctivitis	„		„			Dyspnoë		frisst	munter[2]
Control-Ratte										krank	†		

[1] Ertrunken in 5proc. Cresapol. [2] Starb am 15.I. 1901 an einer intercurrenten Krankheit; weil von anderen Ratten aufgefressen, konnte keine Section stattfinden.

Tabelle VI. Vaccin der deutschen Commission.

Immunisirung von 6 Meerschw. und 1 Ersatzthier (250 bis 300 grm) mit je 6 ccm Vaccin. Infection nach 15 Tagen.

Thiere	29. X.	30. X.	1. XI.	2.–13. XI.	13. XI.	14. XI.	15. XI.	16. XI.	17. XI.	18. XI.	19. XI.	19.–20. XI.	26. XI.	2.–3. XII.
Meerschw. I	6 ccm Vaccin intraper. Krämpfe u. Collaps 10—20 Minuten	munter	munter	munter, Gewicht zugenommen	Intraperitoneale Infection, 1/2 Oese Pestcultur	munter	munter	† 12h M.						
„ II		„	„			„	„	munter	sehr krank	krank	sehr krank	†		
„ III		„	„			„	„	„	„	†				
„ IV		„	„			„	„	„	frisst	†				
„ V		„	„			„	„	„	† Nm.					
„ VI		† Periton.												
Meerschweinchen VII			6 ccm Vaccin intrap. Collaps 10 Min.	munter, Gewicht zugenommen				intrap. Inf., 1/2 Oese Pestcultur			frisst	munter	munter	†[1]
Control-Meerschweinchen					intrap. Inf., 1/2 Oese Pestcultur	krank frisst nicht	†							

[1] Tuberkelähnliche Pestherde in der Lunge.

Am 5. Tage sterben Thier III und IV und Controle IIa und IIIa.

Am 7. Tage sterben Thier II und Controle IVa.

Meerschweinchen I ($^1/_2$ Oese intraperitoneal) lebt und ist gesund; 2 Monate nach der Infection beginnt dieses Thier wenig zu fressen und stirbt innerhab 2 Tagen zwischen dem 26. und 27. VI. 1901. Die Section ergiebt Abscesse im Peritoneum und der Bauchhöhle mit Pestbacillen.

Vaccin der Deutschen Commission.

Erstes Experiment (Tabelle V).

Immunisirung: 3. VII. 1900. Es werden drei Ratten (bezeichnet I bis III) mit 6 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps, besonders bei Ratte I heftig, jedoch schwächer wie bei Meerschweinchen im Allgemeinen. Ratte I stirbt nach 2 Tagen. Die überlebenden Thiere munter.

Erste Infection: 12. VII. 1900. Die beiden lebenden Ratten (II und III) werden 9 Tage nach der Vaccination mit Pestcultur geimpft und zwar:

Ratte II 1 Oese Cultur subcutan und
„ III Infection in den Conjunctivalsack;

letztere Ratte zeigt am nächsten Tage Conjunctivitis, sonst sind die beiden Thiere munter.

Zweite Infection: 9. VIII. 1900. 37 Tage nach der Immunisirung oder 28 Tage nach der ersten Infection werden die Ratten zum zweiten Male inficirt und zwar beide mit 1 Oese Cultur intraperitoneal. Gleichzeitig Impfung einer Controlratte. Alle Thiere bleiben munter. 11 Tage nach der zweiten Infection kommt Ratte II (subcutan bei erster Infection geimpft) durch Unfall um.

Dritte Infection: 6. IX. 1900. 65 Tage nach der Immunisation oder 56 Tage nach der ersten und 28 Tage nach der zweiten Infection findet eine erneute Impfung von Ratte III sammt Controlthier mit 1 Oese Pestcultur intraperitoneal statt.

Controlthier am nächsten Tage krank und stirbt am 2. Tage. Ratte III am nächsten Tage etwas krank, dann munter und bleibt dauernd gesund; wird nach 3 Monaten von einer anderen Ratte aufgefressen.

Zweites Experiment (Tabelle VI, Parallelversuch zu Tabelle XII u. II).

Immunisirung: 29. X. 1900. Es werden 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) von 250 bis 300 grm Körpergewicht mit 6 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps 10 bis 20 Minuten. Meerschweinchen VI stirbt an Peritonitis. Ersatz durch Meerschweinchen VII.

Am nächsten Tage: Thiere munter. Während der folgenden 14 Tage Gewichtszunahme.

Infection: 13. XI. 1900. 14 Tage nach der Immunisirung werden sämmtliche Thiere sammt Controle mit $^1/_2$ Oese Pestcultur intraperitoneal geimpft. Alle immunisirten Thiere munter, Controle krank, frisst nicht und stirbt am 2. Tage.



Tabelle VII. Vaccin der deutschen Commission.

Immunisirung von 6 Meerschweinchen (380 bis 400 grm) und 1 Ersatzthier (350 grm) in 3 tägigen Intervallen:
1. Dosis 3·0, 2: 5·0 und 3: 10·0 bezw. 5·0 ccm. Keine Infection.

Thiere	26. XI.	29. XI.	3. XII.	3.—4. XII.	5. XII.	6. XII.	6.—7. XII.	11. XII.	14. XII.	19. XII.	2. I. 1901
Meerschw. I	1. intraperitoneale Immunisirung 3·0 ccm Vaccin, Collaps und Krämpfe 3—5 Min.	2. intraperitoneale Immunisirung 5·0 ccm Vaccin, Collaps und Krämpfe 15 Minuten			3. intraperit. Immunisirung 5·0 ccm Vaccin, stark. Krämpfe und Collaps 15—20 Min.	†					
II			3. intraperit. Immunisirung 10 ccm Vaccin, stark. Krämpfe und Collaps 1½ Stunden	†							
III				†							
IV					3. intraperit. Immunisirung 5·0 ccm Vaccin, stark. Krämpfe und Collaps 15—20 Min.				† Pneumonie		
V							† Pneumonie				
VI							†				
Ersatz-Meerschweinchen VII					1. Immunisirung 3·0 ccm Vaccin intraperiton.			2. Immunisirung 5·0 ccm Vaccin intraperiton. Krämpfe, Collaps 2 Min.		3. Immunisirung 5·0 ccm Vaccin intraperiton. Krämpfe, Collaps 3 Min.	† Pneumonie

Am 3. Tage stirbt Meerschweinchen I; übrige munter.
Am 4. Tage stirbt Meerschweinchen VI; übrige krank.
Am 5. Tage sterben Meerschweinchen III und IV.
Am 7. Tage stirbt Meerschweinchen II.

Das letzte Thier, Meerschweinchen VII, stirbt nach 17 Tagen an Pest mit tuberkelähnlichen Herden in den Lungen.

Drittes Experiment (Tabelle VII, Parallelversuch zu Tabelle XIII u. III).

Erste Immunisirung: 26. XI. 1900. 3 ccm Vaccin. Es werden 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) von 380 bis 400 grm Körpergewicht mit 3 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps: 3 bis 5 Minuten.

Zweite Immunisirung: 29. XI. 1900. 5 ccm Vaccin. Nach 3 Tagen erneute Immunisirung mit 5 ccm Vaccin. Krampf- und Collapszustände intensiver, Dauer ca. 15 Minuten, dann munter.

Dritte Immunisirung: 3. XII. 1900. 2 Meerschweinchen: 10 ccm Vaccin. 4 Tage nach der zweiten oder 8 Tage nach der ersten Immunisirung werden Meerschweinchen II und III mit 10 ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Es treten sehr heftiger Krampf und Collaps ein, die $1^1/_2$ Stunde anhalten und die Thiere gehen in der Nacht des Immunisationstages zu Grunde.

Dreifache Immunisirung des Ersatzthieres VII. Einfügung eines Ersatzthieres VII und ähnliche Immunisirung desselben in Intervallen mit Dosen von 3, 5 und 5 ccm Vaccin.

Dritte Immunisirung: 5. XII. 4 Meerschweinchen 5 ccm Vaccin. Nach 7 Tagen (10 Tage nach der ersten Immunisirung) werden Meerschweinchen I, IV, V und VI mit 5 ccm intraperitoneal geimpft. Starke Krämpfe und Collaps 15 bis 20 Minuten lang.

Am nächsten Tage stirbt Meerschweinchen I.
In der folgenden Nacht sterben Meerschweinchen V und VI.
Am 9. Tage stirbt Meerschweinchen IV und am 14. Tage Ersatzthier VII.
Pneumonie-Epidemie im Stalle, welcher die Thiere erlegen sind.

Vaccin Lustig.

Erstes Experiment (Tabelle VIII).

Immunisirung: 13. VIII. 1900. Es werden 3 Ratten mit 0·02 (Ratte I), 0·03 (Ratte II) und 0·04 ccm (Ratte III) Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps.

Am 2. Tage stirbt Ratte III (0·04 ccm Vaccin).
Am 2. Tage Abends stirbt Ratte I (0·02 ccm Vaccin).
In der Nacht des 2. Tages stirbt Ratte II (0·03 ccm Vaccin).

Die Section ergiebt Hyperämie des Netzes und der Därme; peritonitische Adhäsionen der convexen Seite der Leber; Peyer'sche Plaques stark vergrössert.



Tabelle VIII. Vaccin Lustig.
Immunisirung von 3 Ratten: I 0·02; II 0·03, III 0·04 ccm Vaccin.
Keine Infection.

Thiere	13. VIII.		15. VIII.	15.—16. VIII.
Ratte I	0·02 ccm	intraperitoneale Impfung. Collaps und Krämpfe	† Abends	
„ II	0·03 „			†
„ III	0·04 „		† Morgens	

Zweites Experiment (Tabelle IX).

Immunisirung: 14. VIII. 1900. Es werden 3 Ratten (bezeichnet I bis III) fortlaufend nach der Bezeichnung mit 0·02, 0·03 und 0·04 ccm Vaccin geimpft. Krämpfe und Collaps: 1 bis 2 Minuten.

Am nächsten Tage Ratte I (0·02) gesund, Ratte II (0·03) etwas krank, Ratte III (0·04) ziemlich krank.

Am 2. Tage Ratte I und II munter; Ratte III etwas krank.

Am 4. Tage alle Ratten munter.

Infection: 22. VIII. 1900. Die Thiere werden 9 Tage nach der Immunisirung intraperitoneal inficirt.

Am nächsten Tage sind alle Thiere krank und sterben am 3. Tage.

Der Tod der Thiere dürfte wohl auf den Umstand zurückzuführen sein, dass bei der Vaccination, wie die späteren Versuche lehren, zu grosse Dosen Vaccin benutzt wurden und dass weiterhin die Infection zu schnell an die Immunisirung angeschlossen worden ist, wobei das Erholungsstadium ein zu kurzes war.

Drittes Experiment (Tabelle X, Parallelversuch zu Tabelle I).

Immunisirung: 27. VIII. 1900. Es werden immunisirt: 2 Ratten (I und II) mit 0·01 und 0·005 ccm Vaccin und 3 Meerschweinchen (I bis III) mit 0·01, 0·015 und 0·02 ccm Vaccin. Krämpfe und Collaps: 1 bis 2 Minuten, bei Ratten weniger heftig.

Am nächsten Tage sind die Thiere krank und fressen wenig, jedoch ist der Zustand ein besserer als bei Thieren, die mit Vaccin Haffkine geimpft werden, was namentlich am 2. Tage zu bemerken ist, wo die Thiere munterer werden.

Am 3. Tage haben sich die Thiere völlig erholt.

Infection: 6. IX. 1900. 10 Tage nach der Immunisirung werden sämmtliche Thiere sammt Control-Meerschweinchen mit 1 Oese Pestcultur intraperitoneal geimpft.

Am nächsten Tage stirbt das Controlthier.

Am 2. Tage stirbt Ratte II (0·005 ccm Vaccin).

Am 3. Tage stirbt Meerschweinchen III (0·02 ccm Vaccin). Die übrigen Thiere sind krank.



Tabelle IX. Vaccin Lustig.

Immunisirung von 3 Ratten: Ratte I 0·02, Ratte II 0·03, Ratte III 0·04 ccm Vaccin. Infection nach 8 Tagen.

Thiere	14. VIII.		15. VIII.	16. VIII.	18. VIII.	22. VIII.	23. VIII.	24. VIII.	25. VIII.
Ratte I	0·02 ccm	Intraperit. Immunis. Krämpfe u. Collaps 1 bis 2 Min.	gesund	gesund	gesund	Intraperit. Infection mit Pestcultur	etwas krank	fressen wenig, krank	†
„ II	0·03 ccm		etwas krank	„	„		„ „		†
„ III	0·04 ccm		„ „	etwas krank	„		„ „		†

Tabelle X. Vaccin Lustig.

Immunisirung von 2 Ratten: R. I 0·01, R. II 0·05 ccm, und 3 Meerschweinchen (250 grm): M. I 0·01, M. II 0·015, M. III 0·02. Infection: 1. nach 10 Tagen, 2. nach $7^1/_2$ Monaten, 3. nach 13 Monaten.

Thiere	27. VIII. 1900		28. VIII.	29.30. VIII.	31. VIII.	6. IX.	8. IX.	9. IX.	10. IX.	11. IX.	12. IX.	13. IX.	18. IX.	23. IV. 1901	24. IV.	4. VII.	5. VII.	6. VII.	7. VII.
Ratte I	0·01	intraperitoneale Immunisirg. Leichte Krämpfe	fressen wenig, sind krank	Zustand ziemlich gut, besser als bei Haffkine	Zustand gut	intraperitoneale Infection, 1 Oese Pestcultur			etwas krank	munter	munter	gesund		2. Infect. intraperit. 1/8 Oese Pestcultur	munter	3. Infection 0·05 Bouill. subcutan	munter	munter	munter
II	0·005							†											
Meerschw I	0·01								etwas krank	krank	munter frisst	krank	†[3]						
II	0·015								krank	†[2]									
III	0·02								Morgens munter †[1] Nm.										
Control-Meerschweinchen							†												

[1] Tuberkelähnl. Herde in Lungen u. im Netz. [2] Tuberkelähnl. Herde in Lungen. [3] Tuberkelähnl. Herde in Lungen u. in Niere.

Am 4. Tage stirbt Meerschweinchen II ($0 \cdot 015$ ccm Vaccin). Meerschweinchen I ($0 \cdot 01$ ccm Vaccin) ist krank und Ratte I ($0 \cdot 01$ ccm Vaccin) munter.

Am 7. Tage stirbt Meerschweinchen I ($0 \cdot 01$ ccm Vaccin). Ratte I ($0 \cdot 01$ ccm Vaccin) lebt und ist vollständig gesund.

Zweite Infection von Ratte I: 23. IV. 1901. Diese Ratte wird nach 6 Monaten mit $^1/_8$ Oese Pestcultur intraperitoneal geimpft. Keine Reaction. Vollständig gesund.

Dritte Infection von Ratte I: 4. VII. 1901. Eine dritte Infection wird nach weiteren $2^1/_2$ Monaten vorgenommen, indem dem Thiere und einer Controlratte je $0 \cdot 05$ ccm einer 2tägigen Bouilloncultur subcutan applicirt wird. Das Controlthier stirbt nach 3 Tagen. Die Ratte I jedoch bleibt dauernd munter und gesund.

Viertes Experiment (Tabelle XI).

Immunisirung: 2. X. 1900. Es wird eine Ratte von 140 grm Körpergewicht mit einer Vaccinmenge geimpft, die nach dem Verhältnisse von $0 \cdot 01$ ccm Vaccin zu 200 grm Körpergewicht bemessen wird, in diesem Falle $0 \cdot 007$ ccm Vaccin. 3 Minuten lang Krämpfe und Collaps.

Am nächsten Tage ist die Ratte krank und frisst wenig.

Am 2. Tage bessert sich der Zustand und am 3. Tage ist die Ratte munter.

Erste Infection: 15. X. 1900. 13 Tage nach der Immunisirung wird die Ratte mit $^1/_2$ Oese Cultur intraperitoneal geimpft.

Am nächsten Tage krank; dann munter, gesund.

Zweite Infection: 23. IV. 1901. 6 Monate darauf erneute Infection mit $^1/_8$ Oese Cultur intraperitoneal. Die Ratte ist am 1. Tage traurig, später munter.

Dritte Infection: 4. VII. 1901. Nach weiteren $2^1/_2$ Monaten, also etwa 9 Monate nach der Immunisation erfolgt eine subcutane Infection mit $0 \cdot 05$ ccm einer 2tägigen Bouilloncultur sammt Controlthier. Controle stirbt am 3. Tage. Die immunisirte Ratte ist dauernd munter geblieben.

Fünftes Experiment (Tabelle XII, Parallelversuch zu Tabelle VI u. II).

Immunisirung: 29. X. 1900. Es werden 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) von 230 bis 300 grm Körpergewicht mit je $0 \cdot 01$ ccm Vaccin intraperitoneal geimpft. Krämpfe und Collaps einige Minuten lang. Am nächsten Tage alle Thiere munter. Im Verlaufe von 14 Tagen Gewichtszunahme.

Infection: 3. XI. 1900. Nach 14 Tagen Infection mit $^1/_2$ Oese Cultur intraperitoneal, ebenso Controle.

Controle am nächsten Tage krank und stirbt am 3. Tage. Die übrigen Thiere munter.

In der Nacht vom 5. auf den 6. Tag sterben Meerschweinchen I, III und VI, die übrigen Thiere fressen gut.



Tabelle XI. Vaccin Lustig.

Immunisirung einer Ratte (0·01 ccm zu 200 grm Ratte) von 140 grm mit 0·007 ccm Vaccin. Infection: 1. nach 13 Tagen, 2. nach $6^1/_2$ Monaten, 3. nach $8^1/_2$ Monaten.

Thiere	2. X. 1900	3. X.	4. X.	5. bis 8. X.	15. X.	16. X.	17. X.	22. IV. 1901	23. IV.	24/25. IV.	26. IV.	27. IV.	4. VII.	5. VII.	6. VII.	7. VII.
Ratte	Intraper. Immun. 0·007 ccm Vacc. Coll. u. Krämpfe 3 Mn.	krank, frisst wenig	etwas besser	munter	1. intraper. Infection 1/2 Oese Pestcultur	krank	munter	gesund	2. intraper. Infection 1/8 Oese Pestcultur	munter	etwas krank	munter	3. intraper. Infection 0·05 Bouill. subcutan	munter	munter	munter
						Control-Ratte			Infection wie oben		krank	†				
											Control-Ratte		Infection wie oben	krank	krank	†

Tabelle XII. Vaccin Lustig.

Immunisirung von 6 Meerschweinchen (230 bis 300 grm) mit je 0·01 ccm Vaccin. Infection nach 15 Tagen.

Thiere	29. X.	30. X.	1. XI.	2. b. 13. XI.	13. X	14. XI.	15. XI.	16. bis 18. XI.		18/19. XI.	20. XI.	21/22. XI.	26. XI.	18. XII.	19. XII.	20. XII.
Meerschw. I	0·01 ccm Vacc. intraper. Krämpfe u. Coll. einige Mn.	munter	munter	munter, Gewicht etwas zugenommen	intraperitoneale Infection je 1/2 Oese Pestcultur	munter	munter	frisst	gut	†						
II		„	„			„	„	„	„	frisst		†				
III		„	„			„	„	„	„	†						
IV		„	„			„	„	„	„	frisst		munter	munter	etwas krank, frisst wenig	krank	†[1]
V		„	„			„	„	„	„	„	†					
VI		„	„			„	„	„	„	†						
Control-Meerschweinchen						krank, frisst nicht	†									

[1] Sectionsbefund: Pestabscesse in der Bauchhöhle, im Hodensack und in der Pleurahöhle. Die Hoden sind vereitert.

Am 7. Tage stirbt Meerschweinchen V.

Zwischen dem 7. und 8. Tage stirbt Meerschweinchen II.

Meerschweinchen IV ist munter. Etwa 5 Wochen später wird das Thier krank und stirbt nach 2 Tagen (20. XII.). Section: Abscesse in der Bauchhöhle, Hodensack vereitert, Abscesse in der Pleurahöhle.

Sechstes Experiment (Tabelle XIII, Parallelversuch zu Tabelle VII u. III).

Erste Immunisirung: 26. XI. 1900. 0·005 ccm Vaccin. Immunisirung von 6 Meerschweinchen (bezeichnet I bis VI) mit 0·005 ccm Vaccin intraperitoneal. Collaps und Krämpfe 3 Minuten lang.

Zweite Immunisirung: 29. XI. 1900. 0·01 ccm Vaccin. Erneute Immunisirung der Thiere 3 Tage später mit 0·01 ccm Vaccin. Sehr starke Krämpfe und Collaps. Darauf während 10 Minuten schwache Reaction.

Dritte Immunisirung: 3. XII. 1900. 0·02 ccm Vaccin. Immunisirung der Thiere mit 0·02 ccm Vaccin. Sehr heftige Krämpfe und Collaps 1 bis 2 Minuten.

Meerschweinchen I fällt sofort nach der Injection um, reagirt nur träge, erholt sich etwas und stirbt nach 10 Minuten an Verblutung. (Verletzung der Aorta bei Injection.)

In der Nacht des gleichen Tages sterben Meerschweinchen II und VI, deren Section peritonitische Reizerscheinungen und starke Hyperämie der Lungen ergiebt.

Am nächsten Tage sterben Meerschweinchen III und V mit gleichen Erscheinungen wie die vorigen Thiere (II und VI).

Vierte Immunisirung: 19. XII. 1900. Meerschweinchen IV 0·01 ccm Vaccin : 250 grm Körpergewicht. Meerschweinchen IV ist gesund und wird 13 Tage nach der dritten Immunisirung mit einer Dosis Vaccin behandelt, die nach dem Verhältniss von 0·01 ccm Vaccin : 250 grm Körpergewicht berechnet wird.

Ersatzthiere. Erste Immunisirung: 5. XII. 1900. 0·05 ccm Vaccin. Einschaltung von 4 Ersatzthieren (bezeichnet VII bis X) und Immunisirung mit 0·05 ccm Vaccin intraperitoneal. Die Krampf- und Collapserscheinungen dauern 1 bis 2 Minuten.

Zweite Immunisirung: 11. XII. 1900. 0·01 ccm Vaccin. Zweite Immunisirung nach 6 Tagen mit 0·01 ccm Vaccin. Krämpfe und Collaps $^1/_2$ Minute.

Dritte Probe-Immunisirung: 19. XII. 1900. 0·01 ccm Vaccin : 250 grm Körpergewicht, Meerschweinchen VIII. Die dritte Immunisirung geschieht nach der Formel 0·01 ccm immunisirende Substanz : 250 grm Meerschweinchen 8 Tage nach der zweiten Immunisirung mit 0·0155 ccm Substanz. Schwache Reaction bis 1 Minute. Diese Immunisirung wurde zunächst nur mit Meerschweinchen VIII vorgenommen, um die Widerstandsfähigkeit des Thieres gegenüber der angewandten Dosis Vaccin zu prüfen.

Dritte Immunisirung: 24. XII. 1900. 0·01 ccm Vaccin : 250 grm Körpergewicht, Meerschweinchen VII, IX und X. Meerschweinchen VII, IX und X werden hierauf 13 Tage nach der zweiten Immunisirung mit 0·01 ccm



Tabelle XIII. Vaccin Lustig. Immunisirung von 6 Meerschw. (390 bis 400 grm) und 4 Ersatzthiere (490 bis 550 grm) in Intervallen: 1. Dosis: 0·005, 2: 0·01, 3: 0·02. Ersatzthiere 3. Dosis: 0·01 zu 250 grm Thier.

Meerschw.	26. XI. 1900	29. XI.	3. XII.	3./4. XII.	4. XII.	5. XII.	11. XII.	19. XII.	24. XII.	27./28. XII.	31. XII.	8. I. 1901	9. I.	10. I.	12. I.	13. I.	16. I.
I	Erste intraperitoneale Immunisirung 0·005 ccm Vaccin. Krämpfe und Collaps 3 Minuten.	Zweite intraperiton. Immunisirung 0·01 ccm Vaccin. Sehr starke Krämpfe und Collaps 2 Minuten. Darauf 10 Minuten träge Reaction.	† Verblutung														
II			Dritte intraper. Immunisirung 0·02 ccm Vaccin. Starke Krämpfe u. Collaps 1—2 Min.	†													
III					† Pneumonie												
IV					gesund			4. intrap. Immunisir. 0·01:250 grm Krämpfe ½ Minute		†[1] Pneum.							
V					† Pneumonie												
VI				†													
VII (Ersatz-Meerschweinchen)						Erste intraperit. Immunisirung 0·005 ccm Vaccin. Starke Krämpfe u. Collaps 1—2 Min.	Zweite intraperit. Immunisirung 0·01 ccm Vaccin. Krämpfe u. Collaps ½ Minute.		3. intraperit. Immunisirung 0·01 : 250 grm, schw. React.			intraper. Infection ½ Oese Pestcult.	munter				†[3]
VIII (Ersatz-Meerschweinchen)								3. intrap. Immunisir. 0·01:250 grm Krämpfe u. Coll. ½ M.			†[1] Pneum.						
IX (Ersatz-Meerschweinchen)									3. intraperit. Immunisirung 0·01 : 250 grm, schw. React.				munter			†	
X (Ersatz-Meerschweinchen)													„		†[2]		
Control-Meerschweinchen												Intrap. Infection ½ Oese Pestcultur	krank	†			

[1] Pneumoniezeit. [2] Tuberkelähnliche Pestherde in Lunge, Niere und Milz. [3] Desgleichen.

Vaccin : 250 grm Körpergewicht geimpft. Schwächere Reaction als letztes Mal, 1 Minute lang.

Nach 7 Tagen stirbt Meerschweinchen IV (4 Mal immunisirt) an Pneumonie.

Nach 12 Tagen stirbt Meerschweinchen VIII (Ersatzthier) an Pneumonie.

Infection: 8. I. 1901. Die übrigen Thiere (VII, IX und X) werden 15 Tage nach der letzten Immunisirung mit $^1/_2$ Oese Cultur intraperitoneal inficirt; gleichzeitige Impfung einer Controle in derselben Weise.

Am nächsten Tage Controle krank und stirbt am 2. Tage, die übrigen Thiere munter.

Am 4. Tage stirbt Meerschweinchen X an Pneumonie.
Am 5. Tage stirbt Meerschweinchen IX an Pneumonie.
Am 8. Tage stirbt Meerschweinchen VII an Pneumonie.

Siebentes Experiment (Tabelle XIV).

Immunisirung: 6. IV. 1901. Immunisirung von 3 Ratten (bezeichnet I bis III) nach dem Verhältniss von 0·01 ccm Vaccin : 200 grm Ratte. Keine Reaction. Thiere bleiben munter.

Erste Infection: 23. IV. 1901. 17 Tage darauf Infection der Ratten und zwar:

Ratte I: linker Conjunctivalsack,
„ II: intraperitoneal $^1/_8$ Oese,
„ III: subcutan $^1/_8$ Oese.

Die Controlratten folgen in gleicher Reihe und Impfart und sind bezeichnet mit Ia, IIa und IIIa.

Am nächsten Tage alle Thiere munter.

Am 2. Tage Ratte I und Controle Ia (Conjunctiva) zeigen Conjunctivitis, sonst munter.

Am 3. Tage stirbt Controle Ia (Conjunctivalimpfung), Controlratten IIa und IIIa krank, die immunisirten Thiere munter.

Am 4. Tage sterben Ratte II und Controle IIa (intraperitoneal).

Am 6. Tage zeigt Ratte I (Conjunctivalimpfung) starke Entzündung des ganzen Auges, sonst munter. Ratte III und Controle IIIa (subcutan) sehr krank.

Am 7. Tage sterben Ratte III und IIIa (subcutan).

Nach 14 Tagen ist bei Ratte I das ganze Auge ausgetrocknet, sonst munter.

Zweite Infection: 4. VII. 1901. $2^1/_2$ Monate nach der ersten Infection werden Ratte I (Conjunctivalimpfung) und eine Controle mit 0·05 Bouilloncultur subcutan geimpft.

Am nächsten Tage Ratte I munter, Controle krank.

Am 3. Tage stirbt Controle.

Am 6. Tage Ratte I frisst wenig, ist krank und stirbt am 7. Tage.



Tabelle XIV. Vaccin Lustig.

Immunisirung von 3 Ratten (0·01 zu 200 grm Ratte). Infection: 1. Dosis nach 17 Tagen, 2: nach $2^1/_2$ Monaten.

Ratte	6. IV.	23. IV.	24. IV.	25. IV.	26. IV.	27. IV.	29. IV.	30. IV.	6. V.	4. VII.	5. VII.	6. VII.	7. VII.	10. VII.	11. VII.
I	intraperiton. Immunisirung 0·01 : 200 grm, keine Reaction	Infection: conjunctival	munter	Conjunctivitis	munter		l. Panophthalmitis, sonst munter		l. Auge ausgetrockn. sonst munter	2. Infection 0·05 ccm Bouillon subcutan	munter	—	—	krank, frisst wenig	† vom l. Auge nur Reste
II	intraperiton. Immunisirung 0·01 : 200 grm, keine Reaction	Infection: intraperitoneal $^1/_8$ Oese	munter	munter	munter	†									
III	intraperiton. Immunisirung 0·01 : 200 grm, keine Reaction	Infection: subcutan $^1/_8$ Oese	munter	munter	munter		sehr krank	†							
Control-Ratten	Ia	Infection: conjunctival	munter	Conjunctivitis	†										
Control-Ratten	IIa	Infection: intraperitoneal $^1/_8$ Oese	munter	munter	krank	†									
Control-Ratten	IIIa	Infection: subcutan $^1/_8$ Oese	munter	munter	krank		sehr krank	†							
Control-Ratte										Infection 0·05 ccm Bouillon subcutan	krank	krank	†		

Tabelle XV. Vaccin Lustig.

Immunisirung von 6 Meerschweinchen in Intervallen: 1. Dosis 0·005, 2: 0·01, 3: 0·01 Vaccin. Infection nach 10 Tagen.

Meerschw.	6. IV.	7. IV.	8. IV.	12. IV.	13. IV.	14. IV.	15. IV.	22. IV.	23. IV.	24. IV.	25. IV.	26. IV.	27. IV.	28. IV.	29. IV.	1. V.
I	Erste intraperitoneale Immunisirung 0·005 Vaccin. Reagiren ganz kurz mit Zittern.	munter Verlust von je 20 grm Körpergewicht.	Zweite intraperitoneale Immunisirung 0·01 Vaccin. Leichte Krämpfe $^1/_2$ bis 1 Minute.	Weitere Abnahme des Körpergewichts um je 20 grm. Dritte intraperitoneale Immunisirung 0·01 Vaccin. Stärkere Krämpfe 1—3 Minuten.	munter			Infection intraperit. $^1/_2$ Oese	krank		krank	munter		†		
II								subcutan $^1/_2$ Oese							†	
III								conjunctival		Conjunctivitis			†			
IV								cutan							krank, frisst nicht	†
V						†										
VI							† Pneumonie									

Controlthier siehe Tabelle IV.

Achtes Experiment (Tabelle XV, Parallelversuch zu Tabelle IV).

Erste Immunisirung: 6. IV. 1901. 0·005 ^{ccm} Vaccin. Immunisirung von 6 Meerschweinchen von 210 bis 260 ^{grm} Körpergewicht (bezeichnet I bis VI) mit 0·005 ^{ccm} Vaccin. Reagiren ganz kurz mit Zittern.

Am nächsten Tage 20 ^{grm} Verlust an Körpergewicht.

Zweite Immunisirung: 8. IV. 1901. 0·01 ^{ccm} Vaccin. Nach 2 Tagen zweite Immunisirung mit 0·01 ^{ccm} Vaccin; leichte Krämpfe $^1/_2$ bis 1 Minute.

In den 4 letzten Tagen weitere Abnahme des Körpergewichtes um 20 ^{grm}.

Dritte Immunisirung: 12. IV. 1901. 0·01 ^{ccm} Vaccin. Die dritte Immunisirung mit 0·01 ^{ccm} Vaccin findet 6 Tage nach der ersten statt. Krämpfe stärker, 1 bis 3 Minuten. Beachtenswerth ist dabei, dass trotz der gleichbleibenden Dosis der immunisirenden Substanz die Krampferscheinungen intensiver auftraten und von längerer Dauer waren.

Am nächsten Tage Thiere munter.

Am 2. Tage stirbt Meerschweinchen V ohne wahrnehmbare Ursache.

Am 3. Tage stirbt Meerschweinchen VI mit Pneumonie.

Infection: 22. IV. 1901. 10 Tage nach dritter Immunisirung werden die Thiere wie folgt inficirt:

Meerschweinchen I: $^1/_2$ Oese intraperitoneal,
" II: $^1/_2$ Oese subcutan,
" III: linke Conjunctiva,
" IV: eingerieben in rasirte Bauchhaut.

Als Controlthiere werden die Controlen der Tabelle IV benutzt, indem dieser Versuch in Parallele zu demjenigen der Tabelle IV unternommen wurde.

Am nächsten Tage Thiere krank; Meerschweinchen III (Conjunctivalimpfung) hat Entzündung des Auges. Später sind alle Thiere munter.

Am 5. Tage stirbt Meerschweinchen III (Conjunctivalimpfung).

Am 6. Tage stirbt Meerschweinchen I (intraperitoneal).

Am 7. Tage stirbt Meerschweinchen II (subcutan).

Am 8. Tage Meerschweinchen IV krank, frisst nicht und stirbt am 9. Tage (geimpft in rasirte Haut).

Zum Schlusse wollten wir uns überzeugen, ob das Vaccin Lustig haltbar sei. Es ist bekannt, dass die Vaccins der deutschen Commission und das Vaccin Haffkine nur ca. 3 Monate haltbar bezw. gut wirksam sind. Es wurden Versuche angestellt mit 9, 5 und 2 Monate alten Vaccins Lustig, und, wie die Tabelle zeigt, sind die Resultate so ausgefallen, dass man eine sehr lange Haltbarkeit der Wirkung annehmen kann, indem kein Unterschied zwischen dem frischen und dem ältesten Vaccin besteht.



Versuch über die Haltbarkeit des Vaccin Lustig.
(Nucleoproteïd Lustig.)

I.

Thiere	11. IX. 1901		12. IX. Morgens	12. IX. Abends	13. IX.	14. IX.
Ratten I	9 Monate altes Vaccin	intraper. Inject. von 0·01 ccm Vacc. gelöst in 1 ccm Natr. carbon. — Starke Reaction. Später krank	krank	ziemlich munter	munter	munter
II	5 Monate altes Vaccin		†[1]			
III	2 Monate altes Vaccin		krank	ziemlich munter	munter	munter

II.

Thiere	30. IX. 1901		1. X.	2. X.
Ratte I	9 Monate altes Vaccin	intraperitoneale Injection v. 0·025 ccm Vaccin gelöst in 1 ccm Natrum carbonicum. Starke Reaction. Später krank	†[1]	
„ II	5 Monate altes Vaccin		krank	munter
„ III	2 Monate altes Vaccin		†[1]	

[1] Section: Starke Hyperämie der Därme und der Lunge.

Modificirtes Lustig'sches Vaccin.

Erstes Experiment (Tabelle XVI).

Immunisirung: 1. VIII. 1900. Es werden geimpft 3 Ratten (bezeichnet I bis III) mit 0·004, 0·005 und 0·006 ccm Vaccin intraperitoneal. Keine Reizerscheinungen.

Infection: 9. VIII. 1900. Nach 8 Tagen Infection mit 1 Oese Cultur intraperitoneal; gleichzeitige Controlratte.

Controlratte stirbt nach 20 Stunden.

Ratte I (0·004 ccm Vaccin) stirbt nach 50 Stunden; die anderen Thiere krank.

Ratte II (0·005 ccm Vaccin) und Ratte III (0·006 ccm Vaccin) sterben am 4. Tage.

Tabelle XVI. Modificirtes Lustig'sches Vaccin.
Immunisirung von 3 Ratten. Infection nach 9 Tagen.

Thiere	1. VIII.		9. VIII.	10. VIII.	11. VIII.	12. VIII.	12/13. VIII.
Ratten I	4 mg	intraperiton. Immunisirg. Keine Reizerscheinungn.	Infection mit Pestcultur (1 Oese in 1 ccm)		† 50 Stunden		
II	5 mg				krank	krank	†
III	6 mg				„	„	†
Control-Ratte				† 20 Std.			



Zweites Experiment (Tabelle XVII).

Immunisirung: 20. IX. 1900. Es werden 4 Ratten von 200 grm Körpergewicht mit 0·02, 0·015, 0·01 und 0·005 ccm Vaccin geimpft. Die Ratten sind mit I bis IV bezeichnet und in der Reihenfolge, wie die Vaccinationsdosen angeführt sind, mit denselben injicirt. Keine Reizerscheinungen, fortdauernd munter.

Infection: 30. IX. 1900. Nach 10 Tagen Infection mit $^1/_2$ Oese Cultur intraperitoneal.

Am nächsten Tage Ratte IV (0·005 ccm Vaccin) krank, stirbt am 3. Tage.

Ratte II (0·015 ccm Vaccin) krank, stirbt ebenfalls am 3. Tage.

Ratte III (0·01 ccm Vaccin) am ersten Tage leicht krank, am 2. krank, stirbt am 4. Tage.

Ratte I (0·02 ccm Vaccin) am nächsten Tage munter, am 2. Tage krank, stirbt am 5. Tage.

Tabelle XVII. Modificirtes Lustig'sches Vaccin.

Immunisirung von 4 Ratten (à 200 grm): 1.: 0·02, 2.: 0·015, 3.: 0·01, 4.: 0·005 ccm. Infection nach 10 Tagen.

Thiere	20. IX.		21. IX	24.—30. IX.	30. IX.	2. X.	3. X.	4. X.	5. X.
Ratte I	0·02 ccm	intraperit. Immunisir. Keine Reizerscheingn.	munter	munter	intraperiton. Infection $^1/_2$ Oese Pestcultur	munter	krank	sehr krank	†
II	0·015 ccm		„	„		leicht krank	†		
III	0·01 ccm		„	„		leicht krank	krank	†	
IV	0·005 ccm		„	„		krank	†		

Im Folgenden seien die Resultate unserer Versuchsreihen, wie sie sich aus der Betrachtung der einzelnen Tabellen ergeben, in Kürze zusammengefasst und besprochen. Wir werden dabei die verschiedenen Vaccinationsmethoden zusammenhängend betrachten, ihre Ergebnisse sodann gegenseitig vergleichen und zum Schlusse einige gelegentlich gemachte Beobachtungen allgemeiner Natur anführen.

Vaccin Haffkine.

Immunisirende Wirkung.

Eine vollständige Immunität ist mit diesem Vaccin bei einmaliger Impfung von 5 ccm immunisirender Substanz und einer nach 10 Tagen nachfolgenden intraperitonealen Infection mit 1 Oese Pestcultur bei einer Ratte (R. I, Tabelle I) erreicht worden. Das Control-Meerschweinchen

und die zweite in gleicher Art immunisirte und inficirte Ratte (R. II) sind in 2 bezw. 3 Tagen zu Grunde gegangen. Dabei sei bemerkt, dass die erste, gesund gebliebene Ratte auf die Vaccination mit viel heftigeren Reizerscheinungen reagirte als die zweite, 3 Tage nach der Infection gestorbene Ratte.

Bei Meerschweinchen hingegen ist eine totale Immunität nicht zu verzeichnen, wohl aber eine chronische Form der Pest bezw. Verzögerungen des tödtlichen Ausganges gegenüber den Controlthieren. Solche Fälle stellen dar: Meerschw. I, Tabelle IV, wo die Immunisirung in kurzen Intervallen mit steigenden Dosen von 3, 5 und 10 ccm Vaccin und die 10 Tage nach der letzten Immunisirung erfolgte Infection vermittelst $^1/_2$ Oese Pestcultur bewerkstelligt wurde; das Thier ging 2 Monate nach der Infection mit sehr leichten Erscheinungen der chronischen Pest zu Grunde (Sectionsbefund: abgelaufene Peritonitis, Lungenspitzen pneumonisch, sonst Lungen blass; keine Abscesse). Verzögerung des tödtlichen Ausganges finden wir bei Meerschw. Tabelle I (Tod 7 Tage nach Infection, Controle 2 Tage) und bei Meerschw. II, III und V, Tabelle II (Tod 5 Tage nach Infection, Controle 3 Tage).

Wiederholte Vaccination.

Es sind zwei Versuche mit wiederholter Immunisirung bei steigender Dosis des Vaccins unternommen worden, von welchen der eine (Tabelle III) in Folge einer ausgebrochenen, tödtlich verlaufenden Pneumonie-Epidemie nicht weiter verfolgt werden konnte. Der zweite Versuch (Tabelle IV) ergab den oben erwähnten Fall, wo ein drei Mal mit steigenden Dosen Vaccin behandeltes und nachträglich inficirtes Thier (Meerschw. I) nach 2 Monaten an chronischer Pest gestorben ist.

Immunisirungseffect bei Ratten und Meerschweinchen.

Von zwei immunisirten und inficirten Ratten ist eine absolute Immunität bei einer Ratte (R. I, Tabelle I) erreicht worden.

Von 11 immunisirten und inficirten Meerschweinchen hat kein einziges eine absolute Immunität erlangt; die chronische Form der Pest wurde in einem Falle gesehen (Meerschw. I, Tabelle IV) und in anderen Fällen eine Verzögerung des tödtlichen Ausganges (Meerschw. Tabelle I; Meerschw. II, III und V, Tabelle II).

Vaccinations-Reaction.

Nach Einverleibung der immunisirenden Substanz machen sich bei den betreffenden Thieren Reizzustände geltend, die hauptsächlich bei



Meerschweinchen am deutlichsten und intensivsten ausgesprochen sind. Diese Erscheinungen bestehen in Folgendem.

Die Thiere werden $^1/_2$ bis 1 Minute nach der intraperitonealen Einführung des Vaccins unruhig, die Unruhe steigert sich und geht in Zittern über, das allmählich an Heftigkeit zunimmt, so dass das ganze Thier von Krampfbewegungen ergriffen ist. Dabei fällt es meist auf eine Seite um und zittert mit dem Körper und den Extremitäten. Die Augen sind wie leblos, die Schleimhäute und ie unbehaarten Stellen der Extremitäten sind bläulich verfärbt und das Thier macht den Eindruck, als ob es sich im agonalen Zustande befände. Nach kürzerer oder längerer Zeit, $^1/_2$ Minute bis $^1/_2$ Stunde, treten die Erscheinungen zurück, das Thier erholt sich allmählich, wobei es noch einige Minuten lang Unruhe zeigt. Im Verlaufe der nächsten Tage magern die Thiere etwas ab, verlieren ca. 20 ^{grm} an Körpergewicht, um dann zum normalen Zustande zurückzukehren.

Bei Ratten ist das Bild der Reactionserscheinungen ähnlich, aber sowohl in seiner Intensität wie in der Dauer des Zustandes weniger stark ausgesprochen.

Bei Einverleibung von steigenden Dosen der immunisirenden Substanz nehmen die Reizzustände von Impfung zu Impfung an Heftigkeit und in ihrer Dauer zu, so z. B. bei Meerschw. I, Tabelle III, wo bei der ersten Immunisirung mit 3 ^{ccm} Vaccin die Reaction 3 bis 5 Minuten anhielt, bei der zweiten Immunisirung mit 5 ^{ccm} Vaccin 10 Minuten und bei der dritten Immunisirung mit 10 ^{ccm} eine Reaction von $^1/_2$stündiger Dauer sich einstellte. Interessant ist auch die Beobachtung, dass bei mehrfacher Vaccination trotz gleichbleibender Dosis die Reactionserscheinungen an Intensität zunehmen. Ein Beispiel dafür liefern Meerschw. II bis VI, Tabelle III.

Vaccin der deutschen Commission.

Immunisirende Wirkung.

Eine totale Immunität ist bei zwei Ratten mit einer einmaligen Einverleibung von 6 ^{ccm} Vaccin erzielt worden (Tabelle V, R. II und III).

Ratte II ist zwei Mal (12. VII. und 9. VIII. 1900) und Ratte III drei Mal (12. VII., 9. VIII. und 6. IX. 1900) mit Pestcultur inficirt worden.

Meerschweinchen ergaben keine totale Immunität, wohl aber eine chronische Form in der Dauer von 17 Tagen (Meerschw. VII, Tabelle VI) und Verzögerung des tödtlichen Ausganges in drei Fällen (Meerschw. II, III und IV, Tabelle VI) 5 bis 6 Tage (Controle starb nach 2 Tagen).

Immunisirungseffect bei Ratten und Meerschweinchen.

Die beiden mit 6 ccm Vaccin immunisirten Ratten haben eine vollständige Immunität erlangt (R. II und III, Tabelle V). Die eine Ratte wurde zwei Mal und die andere drei Mal mit Pestcultur inficirt.

Von sechs immunisirten und inficirten Meerschweinchen ist kein einziges immun geworden. Eine chronische Form von Pest und drei Verzögerungen des tödtlichen Ausganges sind in der Tabelle VI angeführt.

Vaccinations-Reaction.

Genau wie bei Vaccin Haffkine, nur von etwas kürzerer Dauer.

Vaccin Lustig.

Immunisirende Wirkung.

Von neun immunisirten und inficirten Ratten ist bei drei Exemplaren eine totale Immunität erlangt worden und zwar:

R. I, Tabelle X, 0·01 ccm Vaccin, 1. Infection nach 10 Tagen, 2. Infection nach $7^1/_2$ Monaten, 3. Infection nach 13 Monaten;

R. Tabelle XI, 0·01 ccm Vaccin zu 200 grm Ratte, 1. Infection nach 13 Tagen, 2. Infection nach $6^1/_2$ Monaten, 3. Infection nach $8^1/_2$ Monaten;

R. I, Tabelle XIV, 0·01 ccm Vaccin zu 200 grm Ratte, 1. Infection nach 17 Tagen, 2. Infection nach $2^1/_2$ Monaten.

Bei Meerschweinchen ist eine totale Immunität nicht zu verzeichnen.

Als chronische Formen der Pest sind folgende Fälle anzuführen:

Meerschw.	IV,	Tabelle	XII,	gestorben	nach	1 Monat 7 Tagen,
„	I,	„	X,	„	„	12 Tagen,
„	II,	„	XII,	„	„	9 „
„	VII,	„	XIII,	„	„	8 „

Als Verzögerungen des tödtlichen Ausganges sind zu betrachten:

Meerschw.	IV,	Tab.	XV,	gestorb.	n.	9	Tagen	(Contr.	†	n.	7	Tagen),
„	II,	„	XV,	„	„	7	„	„	†	„	5	„
„	I,	„	XV,	„	„	6	„	„	†	„	2	„
„	V,	„	XII,	„	„	7	„	„	†	„	2	„
„	I,III,VI,	„	XII,	„	„	6	„	„	†	„	2	„
„	II,	„	X,	„	„	5	„	„	†	„	2	„
„	III,	„	X,	„	„	4	„	„	†	„	2	„
„	IX,	„	XIII,	„	„	5	„	„	†	„	2	„
„	X,	„	XIII,	„	„	4	„	„	†	„	2	„



Einfluss der Quantität des Vaccins auf den Immunisationseffect.

Ratten. Es wurden Versuche angestellt mit Dosen von 0·02, 0·03 und 0·04 ccm Vaccin. Sämmtliche Thiere starben am 2. Tage nach der Inoculation (Tabelle VIII).

Nochmalige Wiederholung dieses Versuches; die Thiere bleiben am Leben, sind krank und erholen sich später. Die Infection erfolgt 8 Tage nach der Immunisirung. 3 Tage darauf starben die Thiere (Tabelle IX).

Versuch mit 0·01 und 0·005 ccm Vaccin.

Die mit 0·01 ccm immunisirte Ratte widersteht einer mehrfachen Infection und bleibt gesund (R. I, Tabelle X).

Die mit 0·005 ccm immunisirte Ratte stirbt 3 Tage nach einmaliger Infection (R. II, Tabelle X).

Somit hat sich die Dosis von 0·01 ccm Vaccin bei Ratten als am besten wirksam erwiesen.

Meerschweinchen. Von den geprüften Dosen 0·01, 0·015 und 0·02 ccm hat sich die kleinste Dosis, 0·01 ccm zu 250 grm Meerschweinchen, als die wirksamste herausgestellt (Meerschw. I, Tabelle X und Meerschw. IV, Tabelle XII).

Einfluss der mehrfachen Vaccination auf die Immunität.

Nach mehrfach wiederholter Vaccination ist nur eine subacute Form der Pest und einige Verzögerungen des tödtlichen Ausganges erzielt worden (Tabelle XIII und XV).

Immunisirungseffect bei Ratten und Meerschweinchen.

Von neun immunisirten und inficirten Ratten haben drei Exemplare eine totale Immunität erlangt.

Von 16 immunisirten und inficirten Meerschweinchen ist kein einziges total immun geworden. Es sind hier bloss einige chronische Formen der Pest und mehrere Fälle von Verzögerung des tödtlichen Ausganges vertreten.

Vaccinations-Reaction.

Die Reizzustände sind im Allgemeinen bedeutend schwächer und von kürzerer Dauer als bei dem Vaccin Haffkine und demjenigen der deutschen Commission. Die Erscheinungen treten fast sofort (einige Secunden) nach der Einverleibung des Vaccins auf und dauern nur $^1/_2$ bis wenige Minuten.

Bei steigenden Dosen des Vaccins nehmen die Erscheinungen in der Regel an Intensität und Dauer zu, die Thiere magern etwas ab und verlieren an Gewicht.



Erwähnenswerth ist der Fall: Tabelle XIII, wo bei mehrfacher Immunisirung von Meerschweinchen die dritte Inoculation, die mit der gleichen Dosis wie die zweite vorgenommen wurde (0·01 ccm Vaccin), weniger starke Reizzustände nach sich zog, als es bei der zweiten Immunisirung der Fall war.

Ebenso sei der Fall: Tabelle XIV angeführt, wo die mit 0·01 ccm Vaccin zu 200 grm Ratte immunisirten Thiere keine merkliche Vaccinations-Reaction aufwiesen. Die gleichzeitig vaccinirten Meerschweinchen (0·01 ccm Vaccin) zeigten eine ziemlich starke Reaction.

Bei grossen Dosen des Vaccins (0·04 bis 0·07 ccm) sterben Ratten mit den Symptomen einer Intoxication.

Modificirtes Lustig'sches Vaccin.

Immunisirende Wirkung.

Eine totale Immunität ist bei Ratten nicht erreicht worden. Ebenso fehlen chronische Formen der Pest.

Als Verzögerungen des tödtlichen Ausganges sind anzuführen:

R. I, Tabelle XVII, gestorben nach 5 Tagen,
„ III, „ XVII, „ „ 4 „
„ II u. IV, „ XVII, „ „ 3 „

Einfluss der Quantität des Vaccins auf den Immunisirungseffect.

Eine Ratte (R. I, Tabelle XVII), die mit 0·02 ccm Vaccin geimpft wurde, ist nach 5 Tagen der Infection erlegen; die Ratte, welche mit 0·005 ccm geimpft war, starb 3 Tage nach der Infection (R. IV, Tabelle XVII).

Vaccinations-Reaction.

Reizerscheinungen sind nicht vorhanden.

Vergleichung der Parallelversuche.

Im Folgenden geben wir eine tabellarische Zusammenstellung und kurze Besprechung der verschiedenen Parallelversuche.

Erster Parallelversuch (Tabellen I, V, X, XVII).
Die Infection erfolgt 10 Tage nach der Immunisirung.

Vaccin	Zahl der Thiere	Erfolg				
		Tod während Immunis.	Totale Immunität	Chronisch. Verlauf, Tod	Verzögerg. des tödtl. Ausgangs	Acuter Verlauf, Tod
Haffkine Ratten à 5 ccm	2 Ratten		1			1 (3 Tage)
Meerschw. à 7 ccm Tab. I	1 Meerschw.				1 (7 Tage)	



Vaccin	Zahl der Thiere	Erfolg				
		Tod während Immunis.	Totale Immunität	Chronisch. Verlauf, Tod	Verzögerg. des tödtl. Ausgangs	Acuter Verlauf, Tod
Deutsche Comm. à 6 ^{ccm} Tab. V	3 Ratten	1	2			
Lustig Ratten 0·005 bis 0·01 ^{ccm}	2 Ratten		1			1 (3 Tage)
Meerschw. 0·01 bis 0·02 ^{ccm} Tab. X	3 Meerschw.			1 (12 Tage)	2 (4 bezw. 5 Tage)	
Modific. Lustig 0·005 bis 0·02 ^{ccm} Tab. XVII	4 Ratten				4 (3, 3, 4 u. 5 Tage)	

Wie man aus der Tabelle ersieht, hat das Vaccin der deutschen Commission in dieser Versuchsreihe die besten Resultate in Bezug auf die Erreichung einer totalen Immunität bei Ratten ergeben. Die Vaccine Lustig und Haffkine lieferten bei Ratten je eine totale Immunität.

Mit dem modificirten Lustig'schen Vaccin konnte im gleichen Versuche keine totale Immunität erreicht werden.

Der tödtliche Ausgang mit chronischem, verzögertem und acutem Verlauf bei den Versuchsthieren sind in der Tabelle besonders angeführt.

Zweiter Parallelversuch (Tabellen II, VI, XII).
Die Infection erfolgt 15 Tage nach der Immunisirung.

Vaccin	Zahl der Meerschweinchen	Erfolg				
		Tod während Immunis.	Totale Immunität	Chronisch. Verlauf, Tod	Verzögerg. des tödtl. Ausgangs	Acuter Verlauf, Tod
Haffkine 6 ^{ccm} Tab. II	6				3 (je 5 Tage)	3 (4, 3, 3 Tag.)
Deutsche Comm. 6 ^{ccm} Tab. VI	7	1		1 (17 Tage)	3 (5, 5, 7 Tag.)	2 (3, 4 Tage)
Lustig 0·01 ^{ccm} Tab. XII	6			2 (1 Monat u. 7 Tage; 9 Tage)	4 (6, 6, 6, 7 Tage)	

Eine Uebersicht der Tabelle zeigt, dass eine totale Immunität bei Meerschweinchen von keinem Vaccin erzielt wird. In Bezug auf die Erreichung von chronischen Formen und Verzögerung des tödtlichen Ausganges steht das Vaccin Lustig voran. Die geringsten Resultate in diesem Versuche ergab das Vaccin Haffkine.

Dritter Parallelversuch (Tabellen IV, XV).

Infection 10 Tage nach der Immunisirung.

Vaccin	Zahl der Meerschweinchen	Erfolg				
		Tod während Immunis.	Totale Immunität	Chronisch. Verlauf, Tod	Verzögerg. des tödtl. Ausgangs	Acuter Verlauf, Tod
Haffkine 3, 5, 10 ccm Tab. IV	4			1 (2 Monate)		3 (5, 5, 7 Tage)
Lustig 0·005, 0·01, 0·001 ccm Tab. XV	6	2 (nach 3. Immunis.)			3 (6, 7, 9 Tage)	1 (5 Tage)

Diese Tabelle verzeichnet eine chronische Form in der Dauer von 2 Monaten beim Vaccin Haffkine und drei Verzögerungen beim Vaccin Lustig.

Vierter Parallelversuch (Tabellen III, VII, XIII).

Dieser Parallelversuch konnte nicht weiter verfolgt werden, indem die Thiere, ehe es noch zur Infection kam, bei der zweiten bezw. dritten Immunisirung einer Pneumonie-Epidemie erlegen sind, die zu dieser Zeit in den Krankenställen herrschte.

Gesammtbetrachtung der ausgeführten Versuche.

Nachstehende Tabelle giebt eine Uebersicht über die Resultate, die mit den verschiedenen Vaccins gewonnen wurden, ohne Rücksicht auf die dabei zur Verwendung gelangten Quantitäten des Vaccins und die Anzahl der Immunisirungen. Ebenfalls unberücksichtigt geblieben ist der Modus der Infection.



Vaccin	Zahl der Thiere	Erfolg				
		Tod während Immunis.	Totale Immunität	Chronisch. Verlauf, Tod	Verzögerg. des tödtl. Ausgangs	Acuter Verlauf, Tod
Haffkine	2 Ratten		1			1
	17 Meerschw.	6 (Pneumoniezeit)		1 (2 Monate)	4	6
Deutsche Comm.	3 Ratten	1	2			
	14 Meerschw.	8 (7 Pneumoniezeit)		1 (17 Tage)	3	2
Lustig	12 Ratten	3	3			6
	25 Meerschw.	9 (1 Verblut., 6 Pneumoniezeit)		4 (1 Monat u. 7 Tage, 12, 9, 8 Tage)	11	1
Modific. Lustig	7 Ratten				4	3

Wie man aus der vorstehenden Tabelle ersieht, ist die Möglichkeit geboten, mit den Vaccins Haffkine, Deutsche Commission und Lustig eine totale Immunität bei Ratten zu erreichen, nicht aber bei Meerschweinchen, wo nur höchstens chronische Formen resultiren. Hingegen ist eine chronische Form bezw. eine längere Verzögerung des tödtlichen Ausganges, wie sie so häufig bei Meerschweinchen beobachtet werden, bei Ratten nirgends vorhanden, ausgenommen die mit dem modificirten Lustig'schen Vaccin behandelten Thiere, wo auch die zu den acuten Fällen gerechneten immerhin 2 Tage länger gelebt hatten, als die betreffenden Controlen.

Bei Meerschweinchen sind in den meisten Fällen neben der chronischen Form viele Verzögerungen des Ausganges zu verzeichnen.

Was die Resultate der einzelnen Vaccinarten betrifft, so scheint zwar nach der Tabelle, wenn man die errungene totale Immunität bei Ratten berücksichtigt, dem Vaccin der deutschen Commission der Vorrang zu gebühren. Zieht man aber die geringe Anzahl der Ratten in der Versuchsreihe der deutschen Commission in Betracht und berücksichtigt man ferner noch den Umstand, dass zur Zeit dieses Versuches die Immunisirungsdosis bereits festgestellt war und verwendet wurde, während man in den Versuchen der Lustig'schen Reihe lange Zeit mit verschieden grossen Dosen experimentirte, so ist der Eindruck vollkommen berechtigt, dass das Lustig'sche Vaccin demjenigen der deutschen Commission nicht ohne Weiteres untergeordnet werden dürfe.

Mit dem Haffkine'schen Vaccin sind ebenfall zufriedenstellende Resultate bei Ratten erlangt worden.

Geht man bei der Beurtheilung der Resultate der verschiedenen Vaccinarten von dem bei Meerschweinchen erzielten immunisirenden Effect aus, so muss man nach der Tabelle dem Vaccin Lustig den Vorzug geben, wo die grösste Anzahl von Fällen mit chronischer Form und Verzögerung des Ausganges zu finden sind, obwohl auch die anderen Vaccinarten in dieser Hinsicht nicht ungünstige Ergebnisse lieferten. Da aber die Dosirung des Haffkine'schen Vaccins und desjenigen der Deutschen Commission quantitativ sich nicht genau ausführen lässt und die Reizerscheinungen äusserst heftige sind, so wird man wohl gut thun, der Lustig'schen Methode den Vorzug zu geben, die in quantitativer Hinsicht ein exactes Arbeiten gestattet, in ihren Resultaten vielleicht günstiger ist und wo namentlich die störenden Reizerscheinungen nicht so intensiv ausgesprochen sind.

Die Rubrik „Tod während Immunisirung" zeigt, dass nur wenige Thiere in Folge directer Einwirkung des Vaccins gestorben sind; die meisten sind an Pneumonie und einzelne durch Unfälle zu Grunde gegangen. Bei richtiger Dosirung des Vaccins kann der Tod durch Immunisirung vermieden werden.

Zum Schlusse noch einige Beobachtungen allgemeiner Natur, die sich aus dem Gange der Untersuchung ergeben haben.

Einfluss der Menge des Virus.

Wie wir uns durch mehrfache Prüfung unserer Pestculturen überzeugt haben, genügt 0·01 einer 2tägigen Bouilloncultur, um eine Ratte von 150 bis 200 ^{grm} bei subcutaner Impfung in der Inguinalgegend innerhalb 2 bis 3 Tagen zu tödten.

Bei den Immunisirungsversuchen wurden meistens grössere Dosen verwendet, ein Umstand, der eine starke Infection bedingte und wohl zu den ungünstigen Resultaten in Bezug auf die Immunisirung Anlass gab.

Was die Empfänglichkeit der Thiere gegenüber dem Virus anbetrifft, so sind Ratten viel empfänglicher als Meerschweinchen; bei der Immunisirung ist das Verhältniss ein anderes, indem bei Ratten der immunisirende Effect viel leichter und in viel höherem Grade zu erreichen ist als bei Meerschweinchen.

Einfluss des Infectionsmodus.

Die intraperitoneale Infection wirkt rascher als die subcutane. Die conjunctivale Infection ergiebt ähnliche Resultate wie die subcutane.

Die längste Incubationszeit hat die Infection bei Impfungen auf die äussere Haut (Einreibung).

Symptome der Erkrankung.

Ratten. Die sinnfälligen Anzeichen der Erkrankung sind so schwach ausgesprochen, dass eine Beurtheilung sehr schwierig ist. So sieht man z. B. eine Ratte unter Einbusse der Lebhaftigkeit und mit gesträubtem Haar in ihrem Käfig zusammengekauert sitzen und gewinnt den Eindruck eines schweren Krankseins, während man bald darauf zu beobachten die Gelegenheit hat, dass das Thier munter wird und wie ein gesundes sich verhält.

Das sicherste Kriterium der Erkrankung ist die verminderte bezw. gänzlich aufgehobene Fresslust. Aber auch dieses Symptom tritt erst sehr spät auf.

Im Allgemeinen lässt sich das Symptomenbild der Erkrankung wie folgt charakterisiren. Die Thiere sind nicht mehr lebhaft, bewegen sich wenig, sitzen zusammengekauert mit gesträubten Haaren, reagiren träge auf Geräusche (Klopfen an den Käfig) und fressen wenig oder gar nicht. Häufig Dyspnoë und hie und da Stöhnen vor dem Tode.

Meerschweinchen. Das Symptomenbild der Erkrankung ist ein ausgesprocheneres. Die Thiere bewegen sich wenig, reagiren nicht auf äussere Reize, fressen jedoch fast bis zum Tode. Auch hier wird Dyspnoë und Stöhnen beobachtet.

Sectionsbefunde.

A. Bei Ratten.

Intraperitoneale Infection. Bei rasch verlaufender Infection findet man die subcutanen Drüsen, hauptsächlich diejenigen der Inguinalbeuge und der Axillargegend, nur wenig vergrössert; bei länger dauernder Krankheit nehmen sie an Grösse zu. Ihre Umgebung ist mehr oder weniger ödematös und oft hämorrhagisch infiltrirt.

Die Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen im Verlaufe der Aorta sind Anfangs ebenfalls wenig vergrössert, später stärker. Mesenterium und Dünndarm sind hyperämisch, die Milz schwarzroth, vergrössert; die Leber stark hyperämisch. In der Pleurahöhle anfangs wenig, später mehr Exsudat. Die Lungen gewöhnlich stark hyperämisch.

Subcutane Infection. Die Infectionsstelle ist sulzig-hämorrhagisch infiltrirt, die zunächst gelegene Drüse in einen grossen hämorrhagischen Bubo verwandelt und in hämorrhagisch-ödematöses Gewebe eingebettet. Die anderen Drüsen sind ebenfalls gross, jedoch kleiner als die nächst-



gelegene Drüse. — In den übrigen Verhältnissen bietet der Sectionsbefund das gleiche Bild wie die intraperitoneale Infection.

Einreiben in die Haut. Die inficirte Stelle ist nekrotisch, das Unterhautzellgewebe stark ödematös. Sonst wie oben.

Conjunctivale Impfung. Am nächsten Tage Eiterung und Entzündung des Conjunctivalsackes. Das Auge geht zu Grunde. Am meisten vergrössert sind Maxillardrüsen. Sonst wie oben.

B. Bei Meerschweinchen.

Intraperitoneale Infection. Wie bei den Ratten sind auch hier die Inguinal- und Axillardrüsen Anfangs klein, später grösser. Das Gleiche gilt von den Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. In der Bauchhöhle befindet sich gewöhnlich ein schmutzig graues, schmieriges, fadenziehendes Exsudat. Die Milz ist vergrössert, schwarzroth, bei vaccinirten Thieren jedoch auffällig blass, klein, von hell gelbbrauner Farbe. Die Leber ist hyperämisch, oft mit Fibrinflecken bedeckt. Bei länger dauernden Fällen findet sich im Hodensack Eiter vor. In der Pleurahöhle gewöhnlich seröses Exsudat. Lungen stark hyperämisch. Submaxillardrüsen in verzögerten Fällen vergrössert.

Bei verzögertem und chronischem Verlauf findet man neben dem beschriebenen, jedoch stärker ausgesprochenen Sectionsbefunde tuberkelähnliche Herde in der Milz und hauptsächlich in der Lunge, wo sie verschieden grosse Knötchen bilden. Auch die Nieren, das Netz und das Zwerchfell zeigen ähnliche Bildungen. Hie und da findet man Abscesse in der Bauch- und Pleurahöhle. Die erwähnte Eiterung im Hodensacke ist hier sehr intensiv und führt hie und da zu vollständiger Vereiterung der Hoden.

Subcutane Infection. Die nächstgelegene Drüse am meisten vergrössert, in hämorrhagisch-ödematöses Gewebe eingebettet. Für die anderen Drüsen gilt die Regel, dass sie um so kleiner sind, je entfernter sie von der Infectionsstelle gelegen sind. Sonst wie oben.

Cutane Impfung. Nekrose an der Impfstelle. Sonst wie oben.

Conjunctivale Impfung. Eiterung und Verlust des Auges. Vergrösserte Submaxillardrüsen. Sonst wie oben.

Bakteriologischer Befund.

Der mikroskopische Nachweis von Pestbacillen im Herzblute, im Milzsaft, in den Bubonen, in der Lunge und Leber gelingt fast in allen Fällen. Meist sind die Bacillen zahlreich vorhanden, selten in spärlicher Anzahl. Der culturelle Nachweis gelingt ebenfalls. Verfütterung der Organe erzeugt bei den Thieren Pest.



Aus diesen Experimenten geht also hervor, dass das Vaccin Haffkine, das der Deutschen Commission und Vaccin Lustig in Bezug auf Immunisirungseffect als gleichwerthig zu erachten sind.

Bezüglich der sonstigen Eigenschaften ist unserer Auffassung nach das Lustig'sche Vaccin das geeignetste, da die verursachten Reizerscheinungen die geringfügigsten sind, das Vaccin sich sehr lange Zeit wirksam aufbewahren und ausserordentlich leicht dosiren lässt; es ist deshalb für den Export überall hin und als Vorrathsmaterial zur Bekämpfung einer eventuell ausbrechenden Epidemie vor allen anderen zu empfehlen.

Pestserum.

Im October 1899 wurde ein erstes Pferd zur Immunisirung gegen Pest eingestellt, das bis zum Juli 1900 in Behandlung blieb. Das Thier schied dann leider aus der Behandlung aus, da es in Folge einer Torsion des Grimmdarmes innerhalb 24 Stunden crepirte. Es wurden dann durch die schweizerische Eidgenossenschaft drei Pferde zur Immunisirung eingestellt. Diese Thiere waren vom Juli 1900 an in Behandlung bis Februar 1901, wo das eine derselben wegen einer chronischen Huferkrankung mit nachfolgendem Bruch der Mittelfussknochen und Verletzung der grossen Hufarterie abgethan werden musste. Die beiden übrig gebliebenen sind jetzt noch in Behandlung und geben ein sehr vollwerthiges Serum. In letzter Zeit ist noch ein neues Pferd als Ersatz für das verendete hinzugekommen; dasselbe steht erst im Anfangsstadium der Immunisirung.

Bezüglich des Ganges der Immunisirung möchte ich hier zunächst im Allgemeinen bemerken, dass wir dabei folgende Gesichtspunkte beobachtet haben. Die Thiere wurden zunächst, nachdem eine präliminare Malleïnimpfung das Nichtvorhandensein von Rotz ergeben hatte, mit abgetödteten Culturen, die nach der Haffkine'schen Methode hergestellt sind, in steigenden Dosen behandelt. Vertrugen sie hiervon ein genügend grosses Quantum, so wurde, um ein auch stark bactericid wirkendes Serum zu erzielen, mit der intravenösen Injection von lebenden Culturen begonnen und dieselben bis zur Erlangung einer guten Immunität gesteigert.

Zur subcutanen Injection wurde folgender Impfstoff verwendet: Pestculturen auf Bouillon, 1 Monat lang gebrütet bei 30°, dann auf 65° erhitzt während 1 Stunde und mit $^1/_2$ Procent Carbol versetzt. Dieses Material wurde in einer Anfangsdosis von 1 ccm, auf die dann weitere Dosen von 2, 4, 8 u. s. w. Cubikcentimer folgten, bis ein Quantum von 200 ccm ohne wesentliche Reaction vertragen wurde, eingespritzt. Die In-



jection wurde Anfangs subcutan und später bei grösseren Quantitäten intramusculär in das obere Halsdreieck und am Bug gemacht, mit zum Quantum in der Grösse stimmenden Roux'schen Spritzen von 1 bis 20 ccm Capacität. Für die späteren grösseren Quantitäten verwandten wir sterilisirte kalibrirte Spritzflaschen von 500 ccm Inhalt, mit Kautschukstöpselverschluss und einer bis zum Boden reichenden Steige- und einer kurzen Druckröhre. Der Druck wird durch eine Potain'sche Aspirations- und Druckpumpe vermittelt, die am Druckrohr adaptirt ist. Während die Injectionscanüle in einer 2procentigen Boraxlösung kocht, wird die Injectionsstelle rasirt, mit Seife, Wasser und Bürste mechanisch gereinigt, mit Sublimat desinficirt und mit einem Sublimatbausch bedeckt bis zum Moment der Injection.

Nachdem die Nadel genügend gekocht ist, wird eine Hautfalte hochgehoben und die Nadel eingestochen und hierauf die Spritze oder Spritzflasche nach Entfernung der Luft aus dem Steigrohr der letzteren mit derselben verbunden. Ist die Injection beendigt, so wird die Injectionsstelle mit Sublimat abgetupft, etwas Jodtinctur 1:4 applicirt und ein kleiner Collodiumverband gemacht. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Injectionen variirt natürlich je nach Stärke und Dauer der Reaction; als Princip ist hier zu fixiren, dass erst wieder injicirt werden darf, wenn jegliche Reaction vorüber ist und das Pferd sich ganz erholt hat.

Zur intravenösen Injection werden frische, mehrere Tage bei 30° bebrütete Culturen verwendet. Die Injection kann nur an ganz ruhigen Pferden und mit absolut zuverlässigem und gut geschultem Personal gemacht werden wegen der auf der Hand liegenden ungeheueren Gefahr. Auch hier wird, mit einer kleinen Anfangsdosis beginnend, das Quantum allmählich gesteigert in der gleichen Weise, wie oben angegeben, nur mit dem Unterschiede, dass man mit einer etwas grösseren Anfangsdosis beginnen kann, da ja die Thiere schon einen gewissen Immunisirungsgrad erreicht haben. Man darf aber hier die Dosen nicht doubliren, wie dies bei der Immunisirung mit abgetödteten Culturen gemacht wird, weil die Reaction trotz des schon erreichten Immunisirungsgrades zu stark sein würde. Als Anfangsdosis injicirten wir 10 ccm Cultur, gingen dann auf 25 bis 30, dann auf 50, 80, 100, 150, und erreichten so das Quantum von 200 ccm, das vollkommen genügt, um ein gut wirksames Pestserum zu erhalten.

Der Modus der intravenösen Injection ist folgender: Das Pferd wird an der Stelle der Jugularis externa rasirt und mechanisch tüchtig gewaschen. Sodann wird zur Füllung der Vene ein kleiner Strick um den Hals des Thieres angelegt, unter den man noch zur Drucksteigerung einen kleinen faustgrossen Wattebausch unterschiebt. Ist die Vene prall gefüllt und



gut fühlbar, so wird eine kleine Hautfalte über derselben aufgehoben und ein kleiner etwa 1 cm langer Hautschnitt in der Richtung der Vene angelegt. Durch diesen Schnitt sticht man dann einen sterilen Canülentroicart in die Vene ein, zieht den Troicart heraus und setzt sofort eine passende Abflussolive auf, an der sich ein sterilisirter Kautschukschlauch mit Abflussglasröhrchen befindet und lässt nun ein geringes Quantum Blut abfliessen, das man eventuell zu einer Probe verwenden kann. Nachdem genügend Blut abgeflossen ist, drückt man den Kautschukschlauch einen Augenblick zu, vertauscht das Glasrohr mit einem sterilisirten Trichter, in den man nach Hochheben desselben bis in Kopfhöhe des Pferdes auf 37° erwärmte physiologische Kochsalzlösung eingiesst und nach Aufhebung des Compressionsdruckes der Vene in dieselbe einfliessen lässt, ohne dass Luftblasen mit eindringen. Hierauf giesst man langsam, unter Vermeidung jeglichen Aufspritzens der Flüssigkeit, die unmittelbar vorher dem Brütschrank entnommene Pestcultur ein und füllt hinterher noch so viel Kochsalzlôsung, wie zum Ausspülen des Trichters nothwendig ist. Sodann wird die Canüle unter einem vorher umgelegten Sublimatbausch zurückgezogen und der ganze Einfüllapparat in einen unterstehenden Kübel mit 5 Procent Lysollösung eingelegt, wo er 2 Tage verbleibt zur gründlichen Desinfection. Die Wunde wird, nach gründlichem Ab- und Austupfen mit Sublimatwattebäuschen, durch eine Naht geschlossen und mit einem kleinen Collodiumverband bedeckt unter vorheriger Application eines desinficirenden Pulvers. Unmittelbar nachher wird das Thier in den Stall verbracht, da die Reaction sehr schnell beginnt, wobei das Thier sich sofort auf den Boden legt.

Der Zeitraum zwischen den einzelnen Injectionen variirt auch hier je nach Stärke und Dauer derselben; zu bemerken ist, dass bei dieser Art der Immunisirung länger gewartet werden muss, ehe man die Injection wiederholt oder gar die Dosis steigert, da die Thiere, wenn auch die eigentliche Reaction als abgelaufen erscheint, doch noch einige Zeit nachher müde und schlaff sind.

Fassen wir nun die Art der Reaction etwas näher in's Auge, so bemerken wir zunächst, dass dieselbe in drei Formen auftritt: mit localen, regionären und allgemeinen Erscheinungen. Locale Erscheinungen kommen natürlich nur der Immunisationsmethode mit subcutaner Impfung zu und bestehen in einer mehr oder weniger grossen, bretth arten empfindlichen Schwellung an der Injectionsstelle, die allmählich unter Erweichung verschwindet, ohne eine Induration der Stelle zurückzulassen. Unter regionären Erscheinungen begreifen wir ödematöse Schwellungen der der Impfstelle benachbarten Gebiete, insofern sie zugleich mit der Injectionsschwellung auftreten, auch sieht man hie und da ganz leichte Drüsenschwellungen



in diesen Gebieten, die auch wohl hier zu subsummiren sind. Als Allgemeinerscheinungen, die hauptsächlich nach den intravenösen Injectionen auftreten und die manchmal ein sehr beängstigendes Krankheitsbild repräsentiren, beobachteten wir: starke Unruhe, beschleunigte Athmung, Schüttelfröste, profuse Durchfälle, Mattigkeit, Fressunlust, hohe Temperaturen und ödematöse Schwellungen der Extremitäten. Was die Dauer dieser Erscheinungen anlangt, so verzeichneten wir Zeiten bis zu zwei Wochen speciell bei der intravenösen Methode, jedoch so, dass die Zeiten mit der zunehmenden Höhe der Immunisirung immer kürzer wurden; so waren z. B. bei der letzten Eingiessung von 200 ccm am 1. October 1901 sämmtliche sehr intensiven Erscheinungen bereits am vierten Tage vollständig verschwunden und die Thiere befanden sich wieder vollständig wohl.

Nichtsdestoweniger gönnen wir den Thieren immer eine ordentliche Erholungszeit und haben damit bis jetzt sehr gute Erfahrungen gemacht.

Da wir so wie so stets von der letzten Impfung bis zur Blutentnahme mindestens 14 Tage verstreichen lassen, so finden diese voluminösen Impfungen nie häufiger wie alle 3 bis 4 Wochen statt.

Die Art der Blutentnahme ist folgende: Etwa 3 Wochen nach der letzten Eingiessung, also zu einer Zeit, wo man absolut sicher sein kann, dass kein freies Toxin oder Bakterien mehr im Blute circuliren, wird das Thier durch Nichtfüttern am Morgen zur Blutentnahme vorbereitet, damit keine Darmbakterien, die beim Pferde bekanntlich nach jeder Nahrungsaufnahme in's Blut übertreten, das Blut bezw. das daraus zu gewinnende Serum inficiren, weil wir auf dem principiellen Standpunkt stehen, dass nur steriles Serum ohne Zusatz von Desinficientien zur Verwendung kommen sollte. Nach Einbringung des Thieres in den im Blutentnahmeraum der Serumabtheilung eingebauten Nothstand (der ganze Raum ist vorher abgewaschen und desinficirt worden), wird die Haut über die Jugularis externa rasirt, mechanisch gereinigt und mit 1 pro mille Sublimatlösung desinficirt. Nach Anlegung eines kleinen Schnittes über der Vene wird durch diesen ein Canülentroicart in die vorher gestaute Vene eingestochen und nach Herausziehen des Troicarts an die Canüle eine mit Kautschukschlauch und Abflussglasrohr versehene Olive angesetzt, worauf man das Blut in bereitstehende, sterilisirte, grosse Glastöpfe einfliessen lässt. Ist ein Topf voll, so wird die Einflussöffnung wieder steril geschlossen und ein weiteres Gefäss gefüllt und so fort, bis man das genügende Quantum entnommen hat. Hierauf wird nach Lösung des, wie schon oben erwähnt, um den Hals des Thieres gelegten Compressionsstrickes die Canüle entfernt, die Wunde nochmals desinficirt und mit einer Naht geschlossen; Desinfectionspulver-Collodiumverband. Das Blut wird sofort in einem besonders zu diesem Zweck gewärmten Raume aufgestellt, damit eine gute Coagulation



und Abscheidung des Serums stattfindet. Nach 24 Stunden wird das Serum steril abpipettirt und in grossen Recipienten aufgefangen, von wo es in die Serumtuben eingefüllt wird, deren jede 10 ccm Serum enthält. Am Ende der Einfüllungsprocedur in die Recipienten wird ein kleines Quantum zur Probe in ein Erlenmayer'sches Kölbchen gegeben und damit folgendes Experiment gemacht.

Nachdem man an einer Serie weisser oder gefleckter Ratten von einem bestimmten Gewicht die minimalste tödtliche Dosis einer Pestbouilloncultur von bestimmtem Alter, etwa zwei bis drei Tage ausprobirt hat, werden eine Anzahl Ratten mit dieser Cultur subcutan in der Inguinalbeuge inficirt und ihnen zu gleicher Zeit unter die Rückenhaut ein gewisses Quantum Serum eingespritzt und zwar in bestimmter Verhältnisszahl zu ihrem Körpergewicht. Ausserdem wird eine Ratte nur mit Cultur geimpft als Controle. Bleiben die behandelten Thiere am Leben, so hat das Serum den durch die betreffende Verhältnisszahl angegebenen Werth; hat man z. B. einer inficirten Ratte von 120 gr Gewicht 6 ccm Serum als Behandlungsdosis eingespritzt und sie stirbt nicht an Pest, so hat das Serum einen Werth von 1:20. Die Controlratte stirbt gewöhnlich am zweiten bis dritten Tage an typischer Pest.

Kommen wir nun zu den Proberesultaten bei unseren Pferden, so ist zunächst zu bemerken, dass sich alle erzielten Resultate nur auf drei bezw. zwei Pferde beziehen, die die Immuniisrung vollständig oder doch zum grössten Theil überstanden haben, wie schon Eingangs angedeutet. Es kommen hier in Betracht die Pferde: Esquire und Palisade als vollständig immunisirt und Formica als theilweise immunisirt, da sie nach der Injection von 10 ccm lebender Pestreincultur wegen einer Huferkrankung getödtet werden musste.

Wie aus den beigegebenen Tabellen hervorgeht, haben wir Anfangs als Infectionsmodus die intraperitoneale Impfung gewählt, sind aber davon abgegangen, um die beim Menschen am häufigsten vorkommende Infectionsart, nämlich die subcutane nachzuahmen. Ferner sind die Versuche Anfangs durch die Virulenzvariabilität der angewandten Culturen etwas getrübt, lassen aber doch immerhin schon ein Resultat erkennen, das dann auch durch die späteren, einwandfreien Experimente bestätigt wurde. Ein weiterer Punkt sei hier noch erwähnt, der bei der Beurtheilung der Resultate von ausserordentlicher Wichtigkeit ist und der die neue Theorie von Neisser und Wechsberg, dass inficirte Thiere trotz Injection von zu grossen Mengen Immunserums wegen der Komplementablenkung zu Grunde gehen, sehr schön illustrirt. So bleiben bei Probe vier die Ratten 1:20 und 1:50 am Leben und ebenso bei Probe fünf, während die Ratten mit 1:10 Serum beide zu Grunde gehen an Pest: es hat durch



den Ueberschuss an Zwischenkörpern eine schädigende Komplementablenkung stattgefunden, eine Anzahl Pestbacillen entwickeln sich doch und das Thier geht zu Grunde. Dass die Komplementablenkung nur eine partielle und keine totale ist, geht aus dem Umstande hervor, dass die beiden Ratten 1:10 nicht isochron mit den Controlen sterben, die doch dasselbe Infectionsquantum erhalten haben, sondern später.

Treten wir nun unseren Immunisirungsresultaten, wie sie am Schluss in den Tabellen übersichtlich dargestellt sind, etwas näher, so sehen wir, dass dieselben eine allmähliche Steigerung erleiden, insofern namentlich mit dem Beginn der intravenösen Injectionen das Serum immer besser wirkt. Bei der ersten Probe nach 200 ^{cbcm} Haffkine-Vaccin war die angewandte tödtliche Culturdosis zu klein, auch die Controle bleibt leben, so dass man a priori nichts sagen kann über das Serum; nichtsdestoweniger musste demselben doch schon ein gewisser Werth zukommen, da von diesen drei Thieren die Ratte 1:10 eine nachträgliche, zweite, stärkere Infection überstand, während die beiden anderen 1:20 und 1:50 daran starben. Dass diese Immunität nicht etwa auf der immunisirenden Wirkung der ersten zu kleinen Infectionsdosis beruhte, dafür spricht der Tod der beiden anderen Thiere, die die gleiche Dosis erhielten, nur weniger Serum. Auch ist die dadurch erzielte Immunität nicht gerade sehr geringgradig, da als zweite Infectionsdosis eine experimentell nachgewiesene zu hohe Dosis verwendet wurde.

Die zweite Probe, bei welcher das Serum der Pferde Esquire und Palisade gemischt, das von Formica separat benutzt wurde, fand nach Injection von 10 ^{ccm} lebender Pestcultur statt und zwas mit intraperitonealer, synchroner Infection einer die Controle in drei Tagen tödtenden Dosis. Es stellt sich hier heraus, dass das Pferd Formica etwas besser in der Immunität vorgerückt ist, wie die beiden anderen.

Die Probe vier, die nach Injection von 80 ^{ccm} lebender Cultur stattfand, zerfällt in zwei Theile, weil hier zwei verschiedene Infectionsmodi zur Verwendung kamen: durch subcutane Injection und durch Einreibung in den Conjunctivalsack. Von dem Resultat mit subcutaner Infection muss hier als irrelevant abgesehen werden, weil eine für subcutane Impfung zu kleine Dosis eingespritzt wurde, während die conjunctival inficirten Thiere ein bereits wesentlich besseres Resultat geben, speciell in Anbetracht des typischen Pesttodes der Controlratte nach zwei Tagen.

Bei der fünften Probe documentirt sich nun sehr schön die Wirkung der injicirten Immunisirungsdosis von 150 ^{ccm}, insofern hier bei subcutaner Infection die Ratten mit 1:20 und 1:50 Serum leben bleiben; der Tod der Ratte mit 1:10 Serum, ist, wie schon oben besprochen, auf Rechnung



der Complementablenkung durch Serumüberschuss zu setzen. Hierzu kommt noch der Umstand, dass sich das Infectionsquantum, wie aus dem Tod der beiden Controlen hervorgeht, mindestens als fünf Mal zu stark erwies. Es ist also aus dieser Probe zu schliessen, dass das Serum bereits auf mindestens 1:50 steht. Nach weiterer Injection von noch 100 ccm virulenzgesteigerter Pestreincultur bei den Pferden, ergiebt die sechste Probe das wesentlich bessere Resultat von mindestens 1:200 für das Serum vom Juli 1901. Die siebente und letzte Probe vom 21. October 1901, welche nach Injection von 150 und 200 ccm lebender Pestcultur angestellt wurde, ergiebt bei Anwendung der fünf Mal tödtlichen Infectionsdosis unser bis dato bestes Resultat von 1:500, welches natürlich bei Anwendung der einfach tödtlichen Dosis noch eine Werthigkeitssteigerung erfahren würde.

Aus diesen Resultaten geht also zur Evidenz hervor, dass es für die Darstellung eines gut baktericid wirkenden Serums, und hierauf kommt es ja bei dieser Erkrankung hauptsächlich an, unerlässlich ist, dem Immunisirungsthier intravenöse Injectionen von grossen Dosen vollvirulenter lebender Pestreincultur zu machen, so gefährlich das Experiment auch scheinen mag. In Wirklichkeit ist die Gefahr nicht so gross, wie ich hier noch einmal betonen möchte, vorausgesetzt, dass man ganz ruhige Pferde und absolut geschultes Personal zur Verfügung hat.

Zum Schluss möchten wir noch einige Bemerkungen anschliessen über Agglutinationswirkung des Pestserums. Neben den Werthigkeitsproben haben wir auch noch eine Anzahl Agglutinationsproben gemacht, um zu eruiren, ob etwa mit der Steigerung der Werthigkeit des Serums auch eine Steigerung des Agglutinationsvermögens einträte. Die exact ausgeführten Versuche ergaben erst in der letzten Zeit ein brauchbares Resultat in dieser Hinsicht, welches dahingeht, dass das Agglutinationsvermögen allmählich mit der Werthigkeit und wohl speciell mit der bakterициden Kraft des Serums zunimmt. Durch die ganze Serie der Proben ist der Agglutinationswerth isochron mit dem therapeutischen Werth des Serums von $^1/_{10}$ auf $^1/_{100}$ gestiegen, wobei nur absolut deutliche Reactionen in Betracht gezogen sind. Weitere Resultate behalten wir uns für eine spätere Mittheilung vor.



Serumprobe I. 26. Februar 1901, nach Injection von 200 ccm Vaccin Haffkine. Serum von drei Pferden ā̄ā gemischt. Zu kleine Infectionsdosis. Gewicht der Ratten: 130 grm.

Thier		Infectionsmodus und -Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	Tage nach der Infection 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Bemerkungen
Ratte	I	intrap. $^1/_{20}$ Oese Cultur	13 ccm Ser. = $^1/_{10}$ subcut.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„	II	„ $^1/_{20}$ „ „	6·5 „ „ = $^1/_{20}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„	III	„ $^1/_{20}$ „ „	2·6 „ „ = $^1/_{50}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„	IV	„ $^1/_{20}$ „ „	kein Serum	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „

Supplementprobe zu I, zur Immunitätsprobe der obigen Thiere: 6. III. 1901 mit zu grosser Infectionsdosis. Gewicht der Ratten: 130 grm.

Thier		Infectionsmodus und -Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Bemerkungen
Ratte	I	intrap. $^1/_6$ Oese Cultur	immunis. mit $^1/_{10}$ Ser.	+	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„	II	„ $^1/_6$ „ „	„ „ $^1/_{20}$ „	+	±	±	±	±	†									Bubo u. Pestpneumonie
„	III	„ $^1/_6$ „ „	„ „ $^1/_{50}$ „	+	±	±	†											„ „ „
„	IV	„ $^1/_6$ „ „	nicht immunisirt	+	†													typische Pest

Serumprobe II. 25. III. 1901, nach Injection von 10 ccm lebender Pestcultur. Serum von **Palisade** und **Esquire** ā̄ā gemischt, von **Formica** besonders. Etwas kleinere Infectionsdosis wie bei der Supplementprobe zu I. Gewicht der Ratten: 110 grm.

Thier		Infectionsmodus und -Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Bemerkungen
Ratte	I	intrap. $^1/_8$ Oese Cultur	11 ccm Esquire u. Palisade-Serum ā̄ā = $^1/_{10}$ subcutan	+	+	—	—	—	—	—	+	±	†								Pneumonie
„	II	„ $^1/_8$ „ „	5·5 ccm Esquire u. Palis.-Serum ā̄ā = $^1/_{20}$ subcutan	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±	†	Pneumonie u. Pleuritis mit viel. Pestbac.
„	III	„ $^1/_8$ „ „	11 ccm Formica-Serum = $^1/_{10}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				bleibt leben
„	IV	„ $^1/_8$ „ „	5·5 ccm Formica-Serum = $^1/_{20}$ subcutan	+	+	—	—	—	—	—	—	†									Pneumonie m. viel. Pestbac.
„	V	„ $^1/_8$ „ „	kein Serum	+	±	†															typische Pest

Probe III sollte mit Meerschweinchen stattfinden, musste aber wegen Mangel an Thieren unterbleiben.

Serumprobe IV. 23. IV. 1901, nach Injection von 80 ccm lebender Pestcultur. Serum von Esquire und Palisade āā gemischt. Zur subcutanen Infection dieselbe Dosis wie bei Probe II. Zur conjunctivalen Infection starke tödtliche Dosis. Gewicht der Ratten: 110 grm.

Thiere	Infectionsmodus und Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	Tage nach der Infection														Bemerkungen
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Ratte I	subcut. $^1/_8$ Oese Cultur	11 ccm Ser. = $^1/_{10}$ subcut.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ II	„ $^1/_8$ „ „	5·5 „ „ = $^1/_{20}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ III	„ $^1/_8$ „ „	2·5 „ „ = $^1/_{50}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ IV	„ $^1/_8$ „ „	kein Serum	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ V	conjunct. 1 Oese Cultur	11 ccm Ser. = $^1/_{10}$ subcut.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	±	±	†	Complementablenkg., Pestpneumonie
„ VI	„ 1 „ „	5·5 „ „ = $^1/_{20}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ VII	„ 1 „ „	2·5 „ „ = $^1/_{50}$ „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ VIII	„ 1 „ „	kein Serum	+	†													typische Pest

Serumprobe V. 31. V. 1901, nach Injection von 150 ccm lebender Pestcultur. Serum von Esquire und Palisade āā gemischt. Infectionsdosis fünf Mal zu stark. Gewicht der Ratten: 120 grm.

Thiere	Infectionsmodus und Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Bemerkungen
Ratte I	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	12 ccm Serum = $^1/_{10}$ subcutan	+	—	—	+	±	±	†								Complementablenkg., Pestpneumonie
„ II	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	6 ccm Serum = $^1/_{20}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ III	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	2·4 ccm Serum = $^1/_{50}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ IV	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	kein Serum	+	†													typische Pest
„ V	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	„ „	+	+	†												„ „

Serumprobe VI. 3. VII. 1901, nach Injection von 100 ccm lebender Pestcultur. Serum von Esquire und Palisade ana gemischt. Normale Infectionsdosis. Gewicht der Ratten: 140 grm.

Thiere	Infectionsmodus und -Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	Tage nach der Infection 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Bemerkungen
Ratte I	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	2·8 ccm Serum = $^1/_{50}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ II	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	1·4 ccm Serum = $^1/_{100}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ III	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	0·7 ccm Serum = $^1/_{200}$ subcutan	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„ „
„ IV	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	kein Serum	+	±	†												typische Pest

Serumprobe VII. 21. X. 1901, nach Injection von 150 und 200 ccm lebender Pestcultur. Serum von Esquire und Palisade ana gemischt. Fünffache Infectionsdosis. Gewicht der Ratten: 220 grm.

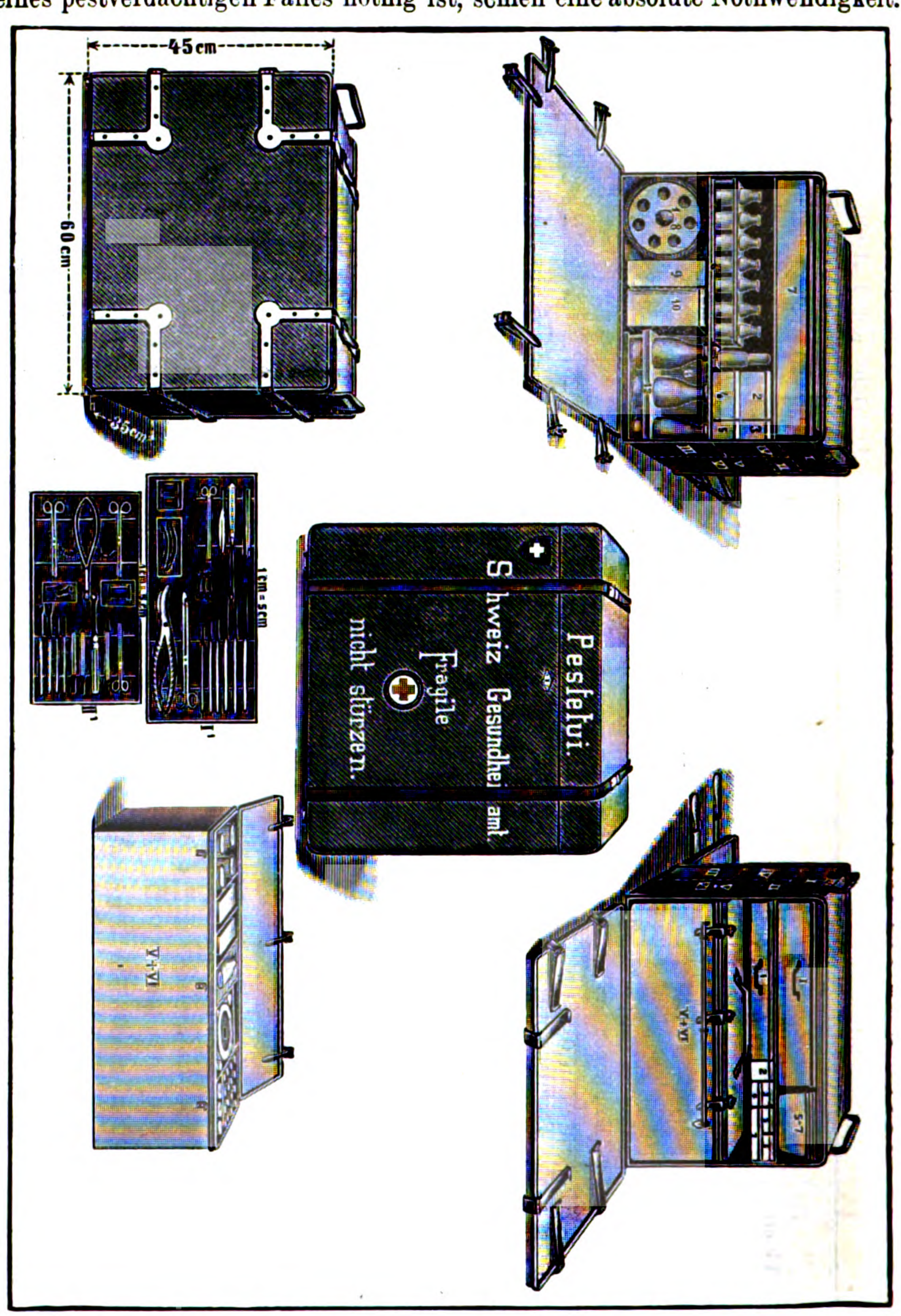
Thiere	Infectionsmodus und -Quantum	Serumquantum und Applicationsmodus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Bemerkungen
Ratte I	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	2·2 ccm Serum = $^1/_{100}$ subcutan	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ II	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	1·1 ccm Serum = $^1/_{200}$ subcutan	—	—	—	—	—	—	—	†							
„ III	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	0·5 ccm Serum = $^1/_{500}$ subcutan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bleibt leben
„ IV	subcutan 0·05 ccm Bouilloncultur	kein Serum	—	±	†												typische Pest
„ V[1]	subcutan 0·01 ccm Bouilloncultur	„ „	—	+	+	±	†										„ „

[1] Ratte V ist 10 Tage vorher als Orientirungsversuch mit einer 2tägigen Cultur vom selben Stamme mit Erfolg geimpft worden.

Erklärung der Zeichen: — = nichts Auffälliges, + = etwas krank, ± = sehr krank, † = Exitus letalis.

Pestuntersuchungskasten.

Ein transportables kleines Laboratorium, das zu jeder Zeit bereit steht, und in welchem Alles enthalten ist, was für die Untersuchung eines pestverdächtigen Falles nöthig ist, schien eine absolute Nothwendigkeit.



Dieser Pestkasten sollte enthalten:

1. Das nöthige Instrumentarium für die Diagnose beim Lebenden; Spritzen zur Blutentnahme; Instrumente zur Eröffnung oder Excision eines Bubo; die erforderlichen Utensilien für eine mikroskopische Untersuchung von Sputum, Eiter, Gewebssaft.

2. Das nöthige Instrumentarium zur Vornahme einer Section und zwar nicht nur die gewöhnlichen Sectionsinstrumente, sondern auch alle speciellen Einrichtungen, die es ermöglichen eine Pestsection ohne Gefahr für den Secirenden vorzunehmen.

3. Einen besonderen kleinen Kasten zur Verpackung und zum Transport der Proben in das Pestlaboratorium.

Selbstverständlich musste der Kasten und sein Inhalt aus einem leicht sterilisirbaren Material construirt sein. Ueberall, wo es angängig war, wurde deshalb Nickel oder, um das Gewicht des Kastens noch leichter zu machen, Aluminium verwendet.

Herr Instrumentenmacher Schärer in Bern hat den Kasten nach den Angaben des Hrn. Dr. Schmid, Director des eidgenössischen Gesundheitsamtes und des Hrn. Prof. Tavel im Plan entworfen und angefertigt.[1]

Zum Schutze des Metallkastens dient eine starke Holzkiste aus Eichenholz.

Der Kasten zerfällt in folgende sieben Abtheilungen:

Abtheilung I (Sectionsinstrumente).[2]

1. Sterilisirapparat mit Deckel, aus Reinnickel, mit 4 abnehmbaren Füssen aus Aluminium und 2 Aluminiumeinsätzen, davon 1 mit Einschnitten für nachstehende Instrumente: 1 Knochenscheere, 1 Darmscheere, 3 Skalpelle, 1 grosses Sectionsmesser, 1 mittelspitzes u. 1 gerades Messer, 1 Nadelhalter nach Reverdin mit grosser breiter Spitze (Oese hinter dem schneidenden Theil), 1 gebogene Scheere, 1 geknöpfte gerade Scheere, 1 grosse und 1 kleinere anatomische Pincetten, 1 Knopf- und 1 Hohlsonde, 3 Muskelhaken, 2 lose Spulen mit Celluloidzwirn Nr. 4 u. 5, sowie je 3 gebogene und 3 gerade Sectionsnadeln (Hagedorn).
2. 1 Spirituslampe aus Reinnickel mit 3 Brennern.
3. 1 Aluminiumdose mit Deckel, enthaltend 2 Paar Gummihandschuhe und 5 Stück Gummifingerlinge.

4/6. 3 conische Becher aus Reinnickel, in einander gestellt.

[1] Hr. Instrumentenmacher Schärer übernimmt übrigens auch die ganze Einrichtung von Pestlaboratorien.

[2] Der Situationsplan der einzelnen Abtheilungen ist durch römische Ziffern auf der Seite des Kastens angedeutet.



7. 1 Dose aus Aluminium, enthaltend 4 Handtücher.
8/10. 3 Dosen aus Reinnickel, in einander gestellt, leer für Organe.
11. 1 Aluminiumdose, enthaltend 2 Gummitücher 100×55 cm.

Abtheilung II (Operationsinstrumente).

1. 1 Sterilisirapparat mit Deckel, aus Reinnickel, mit 4 abnehmbaren Füssen aus Aluminium und 2 Aluminiumeinsätzen, davon 1 mit Einschnitten für nachstehende Instrumente: 6 Kocherschieber, 1 Reverdinnadelhalter mit 2 Ansätzen, 2 Doppelhaken (mit Oese für kleinen Finger) 2 Skalpelle, 2 chirurgische Pincetten, 1 scharfer Löffel, 1 asept. Rasirmesser, 1 gerade und 1 gebogene Scheere, 2 Spulen mit Seide Nr. 1 u. 2, 3 div. Glasdrains.
2. 1 Aluminiumdose mit Tuben Schleich'scher Lösung.
3. 1 Aluminiumdose, enth. 1 Glascylinder mit 12 Hartgummiansätzen (Spritzenverschlüsse).
4/5. 2 Aluminiumdosen mit je einer 2 grm-Spritze, sowie je einem Glascylinder mit 4 Nadeln (2 Hartgummi- und 2 Metallansätze).
6. 1 Aluminiumdose, enthaltend 3 Flacons Vömelseide (gedreht) und 2 Stränge Seide, sowie 3 Päckchen Catgut.
7/8. 2 Aluminiumdosen mit je einer 5 grm-Glasspritze, sowie je einem Glascylinder mit 4 Ansätzen (2 Hartgummi- und 2 Metallansätze).
9. 1 Aluminiumdose mit einer 10 grm-Glasspritze, sowie einem Glascylinder mit 4 Ansätzen (2 Hartgummi- und 2 Metallansätze).

Abtheilung III (Desinfectionsmaterial).

1/10. 10 runde Emaillebecken, in einander gestellt.
11. Reinnickelbüchse nach Schimmelbusch, gefüllt mit Gazetupfern.
12. 1 Aluminiumdose, enth. 2 Handtücher, 2 Handbürsten, 1 Stück Seife.
13. 1 Aluminiumdose mit Aluminiumeinsatz, enth. 1 Flacon mit 100 Sublimatpastillen, 1 Glasmensur 100 grm, 1 Vaselintopf, 3 Reagirgläser (1 graduirt) und 1 Nickelbüchse mit 15 Boraxpastillen.
14. 1 Aluminiumdose, leer.
15. 1 Aluminiumgestell mit 3 Glasflaschen à 1/2 Liter, eingeschliffener Glasstopfen.
16. 1 Aluminiumdose mit 4 Packeten gepresster Watte à 50 grm und 3 Packeten à 100 grm.

Abtheilung IV (Material zur mikroskopischen Untersuchung).

1. 1 Aluminiumgestell mit 7 Tropfflacons für Farblösungen.
2. 1 Cedernölfläschchen mit Ebenholzstab.
3/4. Je 1 Aluminiumdose mit einigen leeren Cartonschächtelchen.
5. 1 Aluminiumdose mit 2 Packeten Objectträger (geschliffene Kanten), Grösse 26×76 mm, sowie 2 Packeten Deckgläsern 18 mm □.
6. 1 Aluminiumdose mit 4 Pincetten nach Cornet und 2 geraden Pincetten.
7. 1 Aluminiumdose mit 2 Pincetten nach Cornet u. 1 Gummiteller, rund, 13 cm Ø.

Abtheilung V. u. VI (Transportkasten).

1. 1 Handkoffer aus Reinnickel mit Aluminiumverschlüssen, Vorlegeschloss und Handgriff, enthaltend: 3 Messinghülsen mit Filz gefüttert, zur Aufnahme der gefüllten Glasspritzen von Abth. II, 2 Ständer mit je 5 Reagirgläsern und je



einer Nickelhülse; die eine enthält einen Blau- und einen Rothstift, die andere 1 Platinlöffel und 2 Platinnadeln; 1 Standgefäss in Filztubus, 1 Ständer mit 6 Petruski-Culturflaschen, 1 Ständer mit einigen kleinen leeren Cartonschachteln, 1 Gestell mit 8 Pulvergläsern in Filzhülsen (runde Gläser), 1 Gestell mit 4 Pulvergläsern in Filzhülsen (eckige Gläser), 2 Cartonhülsen mit je einer Pasteurpipette und 1 Cartonhülse mit einer Typhterytyphon, 1 Stück Pergamentpapier (zum Verschliessen der Flaschen).

Der ganze Koffer befindet sich in einem Segeltuchüberzug.

Abtheilung VII (Schreibmaterial).

2 Schreibmappen aus Tuch mit Aluminiumblechunterlage.

---

2 Gummischürzen und 2 Tuchblousen befinden sich noch im Deckel des grossen Holzkastens.

Dei Einpassung zwischen den aus Reinnickel bestehenden Kasten und ihren Deckeln ist durch eine Gummieinlage hermetisch gedichtet, so dass eine vollständige Desinfection der Aussenwände vorgenommen werden kann.

In gleicher Art ist auch der Handkoffer V/VI construirt.

Ueber einen neuen Bacillus aus der Gruppe des Influenzabacillus.

Von

Dr. med. **Georg Frank**
in Wiesbaden.

(Hierzu Taf. III.)

Von einem Gutsbesitzer in Holstein wurde mir im November 1896 Eiter eines Schweines zugesandt, aus welchem ich einen neuen, bisher noch nicht beschriebenen Bacillus gezüchtet habe. Ueber die Krankheit des Thieres, von dem dieser Eiter stammte, wurde mir Folgendes mitgetheilt.

Im Jahre 1892 wurden von einer Domaine in Thüringen drei Zuchtschweine bezogen; zwei derselben starben nach etwa einem halben Jahre. Ueber die Krankheit dieser beiden Thiere konnte mir der Gutsherr, der zu jener Zeit von seinem Gut abwesend war, nichts mittheilen. Die dritte Sau blieb vollständig gesund und hat jedes Jahr reichlich Ferkel zur Welt gebracht, in jedem Wurfe 10 bis 12 Stück. Diese Sau, wie auch die beiden gestorbenen gehörten der hochgezüchteten Meissner Rasse an. Auf der Thüringer Domaine, von welcher die drei Zuchtschweine bezogen waren, sollen später sämmtliche Schweine an einer Seuche crepirt sein.

Aus jedem Wurfe der einen übrig gebliebenen Sau erkrankten von den im Alter von 4 bis 5 Wochen castrirten Eberferkeln stets 1 bis 2 Thiere an einer Krankheit, welche der Gutsherr ihren äusseren Erscheinungen nach mit der Druse der Pferde vergleichen möchte.

Die Krankheit begann bei den Ferkeln im Alter von etwa 6 bis 8 Monaten. Zuerst schwollen die Kehlgangs- und die oberen Halsdrüsen an und gingen darauf in Eiterung über. Die kranken Thiere frassen nur wenig und magerten mehr und mehr ab. Weiterhin bildeten sich in der ganzen Halsgegend oberflächliche Eiterbeulen. Die Schweine sahen aus,



als ob sie an Gelbsucht litten. Während bei anderen, gewöhnlichen Eiterungen jede Art der Behandlung guten Erfolg hatte, war bei den in dieser Weise erkrankten Thieren jeder therapeutische Eingriff nutzlos. Deswegen wurden die kranken Thiere getödtet und, da das Fleisch nicht zu gebrauchen war, die Cadaver verscharrt.

Bei den so erkrankten Thieren hatte der Eiter eine unterschiedliche Beschaffenheit; bei einigen enthielten die Beulen dicken, gelblichen und geruchlosen, bei anderen flüssigen, chocoladefarbigen und übelriechenden Eiter; zuweilen auch wurden beide Eiterarten bei einem und demselben Thiere in verschiedenen Drüsen gefunden. Diese Krankheit befiel, wie gesagt, nur Ferkel, welche von der Zuchtsau Meissner Rasse abstammten; es waren Kreuzlinge. Die sonst auf diesem Gute gezogenen Schweine, welche sehr fest von Constitution und seit langer Zeit acclimatisirt sind, blieben stets von der Seuche verschont. Auch giebt mein Berichterstatter an, dass ihm nicht bekannt sei, dass die gleiche oder eine ähnliche Krankheit in der Nachbarschaft bei Schweinen oder sonstigen Hausthieren beobachtet sei.

Eiter eines von dieser Krankheit befallenen Eberferkel wurde am 23. November 1896 entnommen und mir zugesandt; derselbe wurde von mir am 25. November in Arbeit genommen. Das Thier, von dem dieser Eiter stammte, ist später der Krankheit erlegen. Wegen Abwesenheit des Gutsherrn wurde es leider versäumt, Leichentheile einzuschicken.

Der übersandte Eiter hatte die oben angegebene dicke, gelbliche Beschaffenheit. Bei der sofortigen mikroskopischen Untersuchung des Eiters an gefärbten und ungefärbten Präparaten wurden Bakterien anscheinend der verschiedensten Arten gesehen.

Mit dem übersandten Eiter wurden keine Culturen angelegt, sondern sofort verschiedene Thiere, und zwar ein Kaninchen, zwei Meerschweinchen, eine Taube und eine Maus inficirt. Bei dem Kaninchen und den zwei Meerschweinchen wurde die Impfung in das subcutane Bindegewebe der Bauchseite, bei der Taube in der grossen Brustmuskel, bei der Maus über der Schwanzwurzel vorgenommen; in die Wunde eines jeden Thieres wurde eine Oese Eiter verrieben. Die Taube blieb am Leben; die Maus wurde zwei Tage nach der Impfung todt im Glase gefunden; die beiden Meerschweinchen wurden am dritten Tage, das Kaninchen am sechsten Tage nach der Impfung todt im Stalle gefunden. Der Sectionsbefund bei der Maus war durchaus negativ; weder an der Impfstelle noch in den inneren Organen waren Veränderungen vorhanden, auch wurden keine Bakterien, weder an der Impfstelle noch in den inneren Organen, gefunden. Bei den beiden Meerschweinchen und dem Kaninchen dagegen zeigten sich Veränderungen, welche später genauer beschrieben werden sollen. Von



dem der Impfung zuerst erlegenen Meerschweinchen und zwar mit dem Gewebssafte der Impfstelle, welche sehr stark verändert war, wurden zwei Meerschweinchen geimpft und Agarplattenculturen in üblicher Weise angelegt. Diese zwei Meerschweinchen waren das eine nach zwei, das andere nach drei Tagen todt. Von dem nach zwei Tagen verstorbenen Thiere, gleichfalls von der Impfstelle, wurde ein fünftes Meerschweinchen geimpft, welches am dritten Tage todt gefunden wurde. Der Sectionsbefund bei diesen drei Thieren war genau der gleiche wie bei den beiden ersten, welche mit dem übersandten Eiter geimpft waren.

Die von den beiden zuerst verstorbenen Meerschweinchen angelegten Culturen zeigten nach 24 Stunden im Brütschrank eine reichliche Entwickelung verschiedener Bakterienarten; von den verschiedenen Colonieen wurden Meerschweinchen geimpft. Diese Thiere blieben alle vollständig gesund.

Dieser letzten Impfungen wegen war es unterlassen worden, die Infectionen von Thier zu Thier weiter fortzusetzen. Da aber die Impfungen mit den auf den Plattenculturen gewachsenen Bakterien fehlgeschlagen waren, eine Isolirung der pathogenen Bakterien also bisher nicht gelungen war, so wurde am 8. December, also 15 Tage, nachdem der Eiter aus dem Thierkörper entnommen war, nochmals ein Meerschweinchen mit der übersandten Eiterprobe in das subcutane Bindegewebe geimpft. Dieses Thier erkrankte wieder in gleicher Weise wie die beiden früheren; die Krankheit dauerte jedoch länger wie bei den zuerst mit dem Eiter geimpften Meerschweinchen. Das Thier wurde erst am sechsten Tage nach der Impfung todt im Stalle gefunden. Der Sectionsbefund war der gleiche wie bei den fünf früher gestorbenen Thieren. Von diesem Thiere wurde ein neues Meerschweinchen inficirt und Agarplattenculturen angelegt. Dieses letztgimpfte Thier wurde am fünften Tage todt gefunden.

Auf den Agarplatten wurde am zweiten Tage nach der Aussaat eine besondere Bakterienart erkannt, welche auf den Culturen aus dem Körper des zuerst verstorbenen Meerschweinchens auch gewachsen, aber übersehen war. Von einer derartigen Cultur wurde ein Meerschweinchen geimpft. Dieses Thier erkrankte und starb am vierten Tage nach der Infection. Der Sectionsbefund bei diesem Meerschweinchen, welches mit auf künstlichem Nährboden gewachsenen Bakterien geimpft war, war genau der gleiche, wie bei denen, welche mit dem übersandten Eiter, und den anderen, welche mit dem Gewebssafte der Infectionsstelle dieser ersteren Thiere geimpft waren. Auch die weitere Untersuchung der Organe dieses Thieres insbesondere die der Impfstelle ergab den gleichen Befund. Deswegen bin ich der Ansicht, dass alle diese Thiere, sowohl die drei, welche mit dem übersandten Eiter, als auch die, welche von diesen aus, und



weiter das erste und die folgenden Thiere, welche mit den reincultivirten Bakterien geimpft wurden, derselben Krankheit erlegen sind, d. h. mit anderen Worten, dass diese Bakterienart, welche von dem oben erwähnten Meerschweinchen zuerst reingezüchtet wurde, die Erreger jener oben geschilderten Eiterung bei den Eberferkeln sind. Aus dem Körper dieses zuletzt erwähnten Meerschweinchens wurde also das Bacterium gezüchtet, welches ich im Folgenden beschreiben werde.

In der Cultur — Bouillon, Agar, Gelatine — stellt das Bacterium ein kurzes Stäbchen mit abgerundeten Enden dar. Der Breitendurchmesser ist constant, der Längsdurchmesser ist nur wenig, etwa ein bis zwei Mal grösser als der Breitendurchmesser. Zuweilen hängen mehrere Stäbchen zusammen; etwas längere Fäden werden selten und auch nur in Culturen beobachtet. Im ungefärbten Präparate, im hängenden Tropfen, ist die Form des Bacillus deutlich erkennbar; im gefärbten, besonders aber in dem in Canadabalsam eingeschlossenen Präparate ist diese Form nicht immer an allen Bakterien erhalten. Der Längsdurchmesser erscheint verkürzt, in Folge dessen wird in diesen Präparaten zuweilen eine Kokkenform der Bakterien vorgetäuscht. Die Grösse des einzelnen Stäbchens beträgt etwas mehr oder weniger wie 1 μ. Bacillen aus dem Thierkörper erscheinen im Allgemeinen kleiner und schmäler, also feiner als die aus Culturen. In den Schnittpräparaten der gehärteten Organe erscheinen die Bacillen noch viel feiner, sie sind, wahrscheinlich in Folge der Härtung, geschrumpft und haben oft die Form feinster Kokken angenommen.

Eigenbewegung zeigt der Bacillus nicht; wohl aber die allen kleineren Bakterien zukommende Molecularbewegung. Deswegen wurde eine Geisselfärbung überhaupt nicht versucht.

Sporenbildung wurde nicht beobachtet; ebensowenig Kapselbildung bei solchen Bakterien, die in Culturen gewachsen waren, und solchen, die bei Thieren frei im Gewebssaft lagen. Intracellulare Bacillen dagegen scheinen zuweilen von Höfen umgeben. Da an diesen Bacillen eine Doppelfärbung nicht gelungen ist, so bleibt es unentschieden, ob diese Erscheinungen Kapseln um die Bacillen, oder Lücken in dem Zellleib darstellen, in welchem die Bacillen eingelagert sind. Degenerationsformen sind, besonders im Thierkörper, sehr häufig. Im Thierkörper erscheinen diese degenerirten Bacillen noch feiner, wie Körner; in den Culturen dagegen grösser, wie aufgequollen.

Die Bacillen, welche aus frischen Culturen entnommen sind, werden von den gewöhnlichen Anilinfarblösungen, auch den einfach wässerigen, leicht gefärbt. Bacillen aber, die aus dem Thierkörper stammen, sowohl an Deckgläsern angetrocknet als auch in Schnitten, nehmen die Farb-



lösungen sehr viel schwerer an. Um eine deutliche Färbung rasch zu erzielen, empfiehlt es sich, den Farblösungen Beizen (Anilinöl, Carbolsäure, Alkali, Seife u. s. w.) zuzusetzen und diese Farblösungen leicht anzuwärmen. In den so gefärbten Präparaten sind alle Gewebsbestandtheile, nicht allein die Bakterien, sehr stark gefärbt und sind deswegen die sehr kleinen Bakterien oft von den Gewebsbestandtheilen verdeckt und von körnigen Detritusmassen kaum zu unterscheiden. Es ist deswegen eine differencirende Nachbehandlung nothwendig, welche den Bakterien den Farbstoff belässt, den Gewebsbestandtheilen aber entzieht. Bei dieser Nachbehandlung ist grösste Vorsicht zu beachten, da die Bakterien den Farbstoff sehr leicht wieder abgeben; am geeignetsten erwies sich mir absoluter oder hochgradiger Alkohol. Behandlung mit dünnerem Alkohol und mit Essigsäure, auch stark verdünnter, ist zu vermeiden. Die Bacillen erscheinen zwar in diesen stärker entfärbten Präparaten klarer, weil der Untergrund nicht gefärbt ist, aber die Menge derselben ist viel geringer.

Bakterien, welche einer Cultur entnommen sind, behalten bei der Gram'schen Färbung, sowohl der gewöhnlichen als auch den Modifikationen von Weigert, Günther, Nicolle die erste Färbung bei; solche aber aus dem Thierkörper, in Schnitten sowohl wie an Deckglaspräparaten, wurden entfärbt.

In dem von dem Comité amerikanischer Bakteriologen bei der Versammlung in Philadelphia im September 1899 empfohlenen Plane[1] zur Beschreibung neu gefundener Bakterien, welchem ich hier folge, ist die Gram'sche Methode als ein differenzirendes Merkmal zur Artunterscheidung angegeben. Nach meiner Ansicht eignet sich dieselbe aber hierzu durchaus nicht. Gewiss giebt es viele Bakterienarten, welche nach derselben niemals gefärbt werden können, wie z. B. die Cholera- und Typhusbacillen; andere verhalten sich bald positiv, bald negativ wie z. B. die Diphtheriebacillen. Aber auch von denjenigen Bakterienarten, von denen in den Lehrbüchern angegeben wird, dass sie bei der Gram'schen Methode die erste Färbung beibehalten, wie z. B. den Milzbrandbacillen, den Staphylo- und Streptokokken, werden nicht alle Bakterien stets und in allen Fällen gefärbt. Bei der mehr chronisch verlaufenden Milzbranderkrankung des Menschen, dem Milzbrandcarbunkel, versagt die Gram'sche Färbung oft vollständig; aber auch bei den acutesten Formen der Milzbranderkrankung, dem gewöhnlichen Impfmilzbrand der Mäuse und Meerschweinchen findet man stets neben den mit der ersten Farbe gefärbten Bakterien auch solche, welche die Centrastfärbung angenommen haben. Die Gram'sche Färbung ist also auch für die Bakterien, welche nach derselben gefärbt werden

[1] Referirt *Hygienische Rundschau.* 1899. Nr. 22. S. 1158.



können, niemals absolut positiv, sondern nur relativ. Im vorliegenden Falle aber verhalten sich die Bacillen aus dem Thierkörper stets negativ, die aus Culturen stets positiv der Gram'schen Methode gegenüber.[1]

Werden Deckglaspräparate von einer Cultur nach dem von Sobernheim angegebenen Verfahren in Alkohol eingetaucht, dieser dann abgebrannt, und die Präparate darauf gefärbt, so erscheinen viele Bakterien, aber nicht alle, an den Enden stärker gefärbt und in der Mitte ungefärbt. Eine gleiche Differenzirung lässt sich durch nachfolgende Behandlung der in gewöhnlicher Weise gefärbten Präparaten mit dünnen Lösungen von Eosin, Pikrinsäure, Acetinblau u. s. w. hervorrufen.

Der Bacillus gedeiht sehr gut auf Bouillon, Fleischgelatine und Agar-Agar.

In der gewöhnlichen leicht alkalischen Bouillon vermehrt er sich sehr üppig, besonders im Brütschrank (37° C.). Die Bouillon erscheint schon nach 24 Stunden gleichmässig leicht trübe. Diese Trübung nimmt bei ursprünglich reicher Einsaat bis zum nächstfolgenden Tage nur wenig zu. Das Maximum ist nach zwei, längstens drei Tagen erreicht. Ist die Einsaat nur gering, so verlangsamt sich die Entwickelung etwas, aber doch nur wenig. In der Bouilloncultur sind in den ersten Tagen keine Absetzungen weder auf dem Boden noch an den Wänden des Culturgefässes bemerkbar; auch wird keine Decke gebildet. Werden die Bouillonculturen nach der vollen Entwickelung noch längere Zeit aufbewahrt, so klärt sich die Bouillon allmählich von oben beginnend langsam auf, indem sich gleichzeitig am Boden des Culturgefässes ein geringer grauer Bodensatz ablagert; so wird allmählich im Laufe mehrerer Wochen die Bouillon wieder vollständig klar. Durch leichtes Schütteln wird dieser Bodensatz zuerst als eine zusammenhängende Masse emporgehoben, bei länger fortgesetztem gelingt es, dieselbe in der Bouillon gleichmässig zu vertheilen.

Auf Gelatine (10 Proc.) entwickeln sich die Bakterien sehr gut. Auf Platten bilden sich bei einer Temperatur von 20 bis 25° C. innerhalb 2 bis 4 Tagen deutlich sichtbare Colonieen. Diese stellen auf der Oberfläche der Gelatineplatten kleine regelmässige Haufen dar. Der Durchmesser derselben beträgt bei den meisten etwa 1^{mm}; grössere Colonieen sind äusserst selten; am häufigsten werden diese grösseren bei solchen Culturen beobachtet, welche aus dem Körper von Kaninchen herstammen. Die

[1] Aehnliches habe ich bei einer Gonokokkencultur beobachtet; diese Kokken behielten bei der Gram'schen Färbung die erste Farbe. Diese Cultur war einem hiesigen Collegen auf Wunsch von einem Universitätslaboratorium zugesandt. Sie war mit Formalin conservirt.

Form derselben ist fast vollkommen kreisrund. Der Rand der oberflächlichen Colonieen ist glatt und zeigt niemals Zacken oder Ausläufer; in der Mitte sind die Colonieen etwas höher und flachen sich nach der Peripherie allmählich ab. Die Dicke der Colonieen ist nur unbedeutend, so dass sie öfters wie durchsichtig erscheinen. Die Farbe der Colonieen ist zu Anfang hell blauweiss; entsprechend der Dickenentwickelung ist diese Färbung in der Mitte etwas stärker, in der Peripherie heller. Aeltere Colonieen zeigen öfters eine mehr gelbliche Färbung. Eine besondere Zeichnung der Colonieen ist makroskopisch nicht erkennbar; bei mikroskopischer Betrachtung aber wird bei einzelnen ein dunklerer Kern mit hellerer Umgebung sichtbar, ausserdem erscheinen die Colonieen wie aus feineren Körnern zusammengesetzt. Die in der Gelatineschicht liegenden Colonieen bleiben noch kleiner, sie erscheinen dunkler, öfters zeigen sie Wetzsteinform. Ist die Gelatine weicher wie gewöhnlich, so erscheinen diese tiefliegenden Colonieen zuweilen weniger fest umrandet; von der dichteren Hauptmasse der Colonie gehen feine Ausläufer aus. Die gleiche Abweichung von der gewöhnlichen Wachsthumsweise beobachtet man unter denselben Bedingungen auch bei anderen Bakterien, wie z. B. den Milzbrand- und Typhusbacillen. Solche Colonieen, welche sich im Innern der Gelatineschicht jedoch nahe an der Oberfläche entwickeln, zeigen zuerst die Wachsthumsart der tiefliegenden Colonieen, nach dem Durchbruche auf die Oberfläche der Gelatine breiten sie sich über dieselbe aus und nehmen dann den Charakter der oberflächlichen Colonieen an.

In Strichkulturen auf der Oberfläche der Gelatine stellen die Colonieen kleine feine Tröpfchen dar. Die einzelnen Colonieen bleiben auch bei längerer Züchtung isolirt, nur bei sehr reicher Aussaat confluiren sie und bilden von Anfang an einen zusammenhängenden Rasen.

Im Gelatinestich werden feine grauweisse Körnchen gebildet, nur bei sehr reichlicher Einsaat bilden diese einen zusammenhängenden Faden. Oberflächenwachsthum findet beim Impfstich nicht oder nur in sehr geringem Umfange statt.

Der Bacillus bildet auf Gelatine — und auch auf Agar — keinen Farbstoff. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Das Wachsthum der Colonieen auf Gelatine ist nach wenigen Tagen beendigt. Eigenartiger Geruch wird nicht gebildet. Auf Agar-Agar ist das Wachsthum der Colonieen genau das gleiche, wie auf Gelatine; nur geht die Entwickelung im Brütschrank bei 37° C., entsprechend der höheren Temperatur, rascher von Statten, bleibt dann aber auf gleicher Höhe der Entwicklung stehen. Auf Agarstrichculturen erscheinen die Colonieen wie feine Thautröpfchen; das Condenswasser in den schräg erstarrten Agarröhrchen



wird zuerst gleichmässig getrübt, dann ebenso wie die Bouillon bei längerem Aufbewahren klar unter Bildung eines Bodensatzes. Auf alten und deswegen etwas eingetrockneten Agarstrichculturen sind die Colonieen zuweilen kaum noch zu erkennen. Ebenso sind dieselben auch in frisch angelegten Agarstichculturen nur undeutlich sichtbar; dies liegt jedoch daran, dass die kleinen und feinen Colonieen wegen ihrer schwachen Färbung in der Agarmasse, welche stets etwas trüber, häufiger auch dunkler als Gelatine ist, sich nur schlecht abheben. Zusatz von Glycerin zum Agar-Agar übt keinen merkbaren Einfluss auf das Wachsthum aus. Im Innern von Dextrose-Agar wächst der Bacillus gleichfalls, jedoch ohne Gährung zu erregen.

Auf Kartoffeln wachsen die Bacillen nicht; in der Milch vermehren sie sich wohl, ohne jedoch dieselbe in irgend einer makroskopisch erkennbaren Weise zu verändern. In Lackmusmolke dagegen entwickeln sie sich nicht.

Auf Blutserum (Hammel-Kalb) bilden die Bacillen kleine Colonieen von gleicher Beschaffenheit wie die auf Agar-Agar.

Der Bacillus gedeiht auf zusagendem Nährboden gut im Brütschrank bei einer Temperatur von 37° C. und auch bei der wechselnden Zimmertemperatur im Winter. Nur geht die Entwickelung im Brütschrank schneller vor sich; zuletzt jedoch ist der Unterschied nicht gross, da stets die Colonieen klein bleiben und auch im Brütschrank die Entwickelung zwar rascher vor sich geht, aber nicht stärker wird wie bei Zimmertemperatur.

Wie schon das Wachsthum im Impfstich andeutet, gedeiht der Bacillus ebenso gut unter den Bedingungen der Anaërobiose, wie auch der Aërobiose. In einer Bouilloncultur, in welcher der Sauerstoff durch Wasserstoff verdrängt war, erschienen die Bacillen etwas grösser wie gewöhnlich, verhielten sich aber sonstwie, auch in Bezug auf Pathogenität, vollständig analog den aërob gewachsenen.

In Culturen halten sich die Bacillen meist mehrere Wochen, ausnahmsweise auch mehrere Monate lang lebensfähig; so ging einmal die Uebertragung aus einer $5^1/_2$ Monate alten Bouilloncultur noch an. Einzelne Individuen sterben gewiss schon früher ab; denn zur sicheren Uebertragung, ebenso auf todten Nährböden wie auf den lebenden Organismus, sind aus älteren Culturen stets grössere Mengen von Bakterien nothwendig wie aus jüngeren. Mit dem übersandten Eiter wurde ein Meerschweinchen nach 15, nicht mehr aber nach 40 Tagen inficirt.

Infectionsversuche mit diesem Bacillus wurden angestellt an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Hunden, Taube und Huhn.

Von 16 subcutan geimpften Mäusen sind 3 am Leben geblieben; davon ist eine 2 Mal geimpft worden. Bei drei der Infection erlegenen



Thieren wurden die verimpften Bakterien nicht, wohl aber andere fremde Bakterien nachgewiesen. Die 10 Mäuse, welche, wie die postmortale Untersuchung ergab, der Infection mit diesen Bakterien erlegen sind, waren 2 bis 4 Tage nach der Impfung gestorben. Sowohl an der Impfstelle im subcutanen Bindegewebe oberhalb der Schwanzwurzel, wie auch in den inneren Organen wurden besondere charakteristische Veränderungen nicht gefunden.

Sieben Kaninchen wurden inficirt; es waren alle ausnahmsweise grosse Thiere. Zwei von ihnen erhielten subcutane Injectionen; das eine 1^{ccm} einer 24 Stunden alten Bouilloncultur, das andere etwa 2 bis 3^{ccm} einer 4 Wochen alten. Das mit der frischen Cultur inficirte Thier war am folgenden Morgen, nach weniger wie 24 Stunden nach der Infection, todt. An der Infectionsstelle fanden sich keine Veränderungen, von den inneren Organen zeigte nur der Dünndarm Veränderungen, die einer acuten Entzündung entsprachen. Das zweite Thier starb etwa 48 Stunden nach der Infection. Die Haut war an der Impfstelle leicht infiltrirt; im subcutanen Bindegewebe fand sich ein weitverbreitetes, oberflächliches, serös-eiteriges Exsudat mit zahlreichen kleinen Hämorrhagieen.

Fünf weitere Kaninchen wurden gleichfalls subcutan, jedoch mit relativ geringen Mengen — einer kleinen Oese einer Bouillon- oder Agarcultur — inficirt. Diese Thiere sind nach 5 bis 8 Tagen der Infection erlegen. Von der Impfstelle aus bildete sich eine harte, derbe Geschwulst im subcutanen Bindegewebe. Vom zweiten Tage an erschienen die Thiere krank, frassen schlecht, magerten sichtlich ab, die Impfstelle war bei Berührung schmerzhaft; bei einigen Thieren traten im Verlaufe der Krankheit diarrhoische Darmentleerungen auf. Bei der Section fand sich zwischen Musculatur und Haut eine harte Masse, die aus zahlreichen Lagen derben Fibringerinnsels mit vielen eingelagerten Leukocyten zusammengesetzt war. Die Ausdehnung dieser Infiltration war stets sehr beträchtlich, die Grösse derselben ausschliesslich abhängig von der Länge der Krankheit. Die Entzündung ging vom subcutanen Bindegewebe über auf die benachbarte Cutis und die Musculatur. Die Leber war blass, blutleer, von mehr gelber oder graubrauner Farbe; Milz, Nieren und Nebennieren nicht verändert; die Lungen gross und blutreich; Herzblut nicht geronnen. An der Impfstelle, ebenso im Blute und in sämmtlichen inneren Organen wurden die verimpften Bacillen stets durch die Cultur nachgewiesen; in allen Fällen jedoch fanden sich neben diesen noch andere fremde Bakterien und zwar sowohl an der Impfstelle wie auch in den inneren Organen. Menge und Art dieser Fremdlinge war ausserordentlich verschieden. Zuweilen waren die Colonieen dieser fremden Bakterien auf den Culturen so zahlreich, dass die anderen,



die inficirenden, von ihnen überwuchert wurden; unter diesen fremden kamen auch solche Baklerienarten vor, welche in die Gruppe des Colibacillus gehören.

Die aus dem Körper der Kaninchen stammenden Bacillen bildeten zuweilen verhältnissmässig grosse Colonieen, grösser wie die aus dem Körper der Meerschweinchen; bei Ueberimpfung auf Meerschweinchen zeigten diese sich gleich virulent wie die Bakterien der kleinen Colonieen und bildeten, wieder aus dem Körper der Meerschweinchen gezüchtet, Colonieen von gewöhnlicher Grösse.

Besonders empfindlich gegenüber diesen Bacillen sind die Meerschweinchen. Die Verimpfung auf diese Thiere bietet gegenüber Kaninchen den Vortheil, dass die eingeimpften Bakterien in weitaus den meisten Fällen nicht mit anderen, fremden Bakterien vermischt werden; nur in wenigen Ausnahmefällen, meist bei aussergewöhnlich langer Krankheitsdauer, wuchsen auf den aus dem Körper der verstorbenen Meerschweinchen angelegten Culturen auch andere Bakterien. Diese fremden Bakterien kamen aber nur in geringer Menge gegenüber den eingeimpften vor, entwickelten deswegen nur wenige Colonieen, so dass eine Ueberwucherung der eingeimpften Bakterien durch die fremden auf festen Nährböden nicht stattfand. Die Infection geschah in den meisten Fällen subcutan, einige Mal auch intraperitoneal. Sonstige Arten der Infection, wie Verfütterung, Injection in die Blutbahn u. s. w. wurde bei diesen Thieren nicht versucht.

Die Krankheit verläuft bei den Meerschweinchen verschieden langer je nach der Menge der eingeimpften Bakterien und nach dem Alter des geimpften Thieres. Alle mit lebenden Bakterien geimpften Meerschweinchen sind ausnahmslos der Infection erlegen; auch solche, die nur mit so vielen Bakterien geimpft waren, wie an der Spitze einer feinen Platinnadel (Fischnadel) hängen geblieben waren. Bei diesen Thieren verlief die Krankheit etwas langsamer als bei den mit grösseren Mengen (1 Oese, und mehr) geimpften.

Ganz junge, neugeborene oder erst mehrere Tage alte Meerschweinchen erliegen der Infection ausserordentlich rasch, zuweilen schon in weniger wie 24 Stunden, stets vor Ende des zweiten Tages nach der Impfung. Bei mittelgrossen, etwa 2 bis 3 Monate alten Thieren, im Gewichte von 250 bis 350 ^{grm}, dauert die Krankheit etwas länger, 2 bis 3 Tage lang. Schon an dem nächsten, der Impfung folgenden Tage sind die Thiere deutlich krank. Sie sitzen ruhig, zusammengekauert im Stalle, fressen schlecht. Werden die Thiere herausgenommen, so stossen sie ein wimmerndes Geräusch aus. Die Haut an der Impfstelle ist hart infiltrirt, mit der unterliegenden Musculatur fest verwachsen, bei weissen Meerschweinchen schimmert zuweilen die Entzündungsröthe durch die Haut durch. Bei grösseren Thieren, welche 1 Jahr und älter sind, verläuft

die Krankheit noch langsamer; sie kann 5 Tage und mehr dauern, je nach der Menge der eingeimpften Bakterien. Die Krankheitserscheinungen sind die gleichen wie bei den anderen Thieren.

Bei den ganz jungen Thieren, welche im Verlaufe des ersten oder zweiten Tages nach der Infection gestorben sind, findet sich an der Impfstelle im subcutanen Bindegewebe ein geringes Exsudat. Dasselbe geht von dieser auf die benachbarte Musculatur und Cutis über. Das Exsudat stellt eine dünnschleimige, seröse Flüssigkeit dar; die Blutgefässe an der Impfstelle sind stärker gefüllt; ausserdem finden sich in derselben häufige feine Hämorrhagieen.

Bei den mittelalten Thieren stellt das Exsudat an der Impfstelle ein derbes fibrinös-hämorrhagisches Infiltrat dar. Dasselbe erreicht oft eine grössere Ausdehnung bis auf die Brust und in die Schenkelbeuge. An der Impfstelle selber ist es am stärksten und flacht sich nach der Peripherie hin ab. Das fibrinöse Infiltrat ist umgeben von einer Zone ödematösen Bindegewebes. Die anliegende Haut und Musculatur sind auch infiltrirt und mit Hämorrhagieen durchsetzt, welche häufig streifenförmig angeordnet sind.

Leben die Thiere noch länger, 5 Tage und mehr, so ist dementsprechend der Krankheitsprocess an der Impfstelle auch weiter vorgeschritten. Der serös hämorrhagische Charakter der Entzündung tritt immer mehr zurück und wandelt sich in einen mehr fibrinös-eiterigen um. Dieses Infiltrat erreicht zuweilen die Dicke von $^{1}/_{2}{}^{\text{cm}}$ und mehr, gelegentlich findet sich auch in demselben ein grösserer Spaltraum, angefüllt mit seröser Flüssigkeit.

Stets, bei jungen wie bei alten Thieren, greift die Entzündung auf Musculatur und Cutis über. Das intramusculäre Bindegewebe ist gequollen und mit zahlreichen Leukocyten durchsetzt; die Muskelsubstanz selber ist degenerirt. Nur ausnahmsweise schreitet die Entzündung durch die Musculatur hindurch bis auf das Peritoneum und die Pleura fort. In diesen Ausnahmefällen ist die Pleural- und Peritonealflüssigkeit etwas vermehrt und sind die entsprechenden inneren Organe theilweise mit einer dünnen Fibrinschicht bedeckt. Die inneren Organe sind meist gar nicht verändert, besonders bei den jungen Thieren, welche rasch der Infection erlegen sind. Bei den älteren Thieren, welche mehrere Tage lang krank waren, ist die Milz meist gar nicht verändert, zuweilen ein wenig vergrössert, dann aber derb und fest. Die Leber ist noch am häufigsten verändert, besonders häufig bei den ganz alten Thieren; sie ist dann blass, blutleer, von mehr brauner oder gelblicher Farbe. Das Blut ist meist flüssig oder nur schwach geronnen.

An der Impfstelle finden sich die Bakterien in sehr grosser Menge.



Dieselben liegen theils frei in der Gewebsflüssigkeit, theils intracellular innerhalb von Leukocyten, und zwar ebensowohl in den mononucleären wie in den polynucleären. Am zahlreichsten werden die Bakterien in dem serösen Exsudate, besonders bei jungen, nach kurzer Krankheitsdauer verstorbenen Meerschweinchen gefunden. Eine ganz besondere Beachtung verdienen die Beziehungen zwischen den Bakterien und den Leukocyten. Zellen, welche nur wenige Bakterien enthalten, werden nicht so oft beobachtet; diese erscheinen dann auch im Uebrigen wenig oder gar nicht verändert. Häufiger ist die Menge der Bakterien in den Zellen eine grössere; dann sind die betreffenden Zellen auch verändert, sie erscheinen grösser, wie gequollen, und haben zuweilen eine wabige, schwammige Structur angenommen. Manchmal auch liegen die Bacillen frei um einen Kern herum; dies scheinen die Ueberreste von Zellen zu sein, welche zu Grunde gegangen sind und die intracellular gelegenen Bakterien haben austreten lassen. Dass zuweilen um einzelne intracellular gelegene Bakterien eine Art von Hofbildung beobachtet werden kann, ist schon erwähnt worden; ebenso, dass es nicht entschieden werden kann, ob dieser Hof als eine Kapselbildung um den Bacillus oder als eine Lücke im Zellleib aufzufassen ist.

Auch in Schnittpräparaten der Impfstelle können die Bakterien in grösster Menge in dem entzündeten subcutanen Bindegewebe nachgewiesen werden; die intracellulare Lage der Bakterien ist vielfach deutlich zu erkennen. Von dem subcutanen Bindegewebe aus dringen die Bacillen in das Bindegewebe zwischen die Muskelfibrillen und in die Cutis und in dieser bis dicht an das Rete Malpigti vor. Zuweilen entsteht dann eine schmale Spalte zwischen Cutis und Rete Malpighi. Niemals aber habe ich beobachtet, dass diese Abhebung eine grössere Ausdehnung genommen hat, dass eine Blase oder etwas Aehnliches entstanden ist.

Diese Alteration der Epidermis erscheint mir um deswillen besonders bemerkenswerth, weil sie die anatomische Erklärung dafür giebt, dass bei längerer Krankheitsdauer öfters fremde Bakterien. in das Exsudat der Impfstelle und von da in die übrigen Organe einwandern.

Aus dem Bindegewebe dringen die Bacillen in die Blutgefässe ein. Eine Vermehrung dieser Bacillen im Blute scheint zu Lebzeiten gar nicht oder nur im geringsten Maasse stattzufinden. Denn bei der directen mikroskopischen Untersuchung von Deckglaspräparaten vom Blute und dem Gewebssafte der inneren Organe, wie auch in Schnittpräparaten der sofort gehärteten Organe ist es mir nicht möglich gewesen, Bacillen mit absoluter Sicherheit nachzuweisen. Wurden aber Organstücke in mit Sublimat durchtränktem Fliesspapier eingehüllt 24 Stunden lang im Brütschrank aufbewahrt und darauf regelrecht weiter behandelt, so gelang auf's



leichteste in diesen der mikroskopische Nachweis der Bacillen. In allen inneren Organen, Leber, Milz, Lunge und Nieren, fanden sich vereinzelte Herde dieser Bacillen, ähnlich in ihrer Form und Anordnung denen der Typhusbacillen. In der Milz waren es wenige, etwas zahlreichere in Nieren und Lungen, die häufigsten in der Leber; in den Blutgefässen der Leber fanden sich ausser den in Haufen zusammenliegenden Bacillen auch zahlreiche isolirte. Diese Herde lagen stets in Blutgefässen.

In Culturen, welche sofort bei der Section aus den inneren Organen und dem Blute angelegt wurden, wuchsen stets die Bacillen; ebenso gingen Thiere zu Grunde, welche mit dem Blute bezw. kleinen Gewebspartikeln der inneren Organe bei der Section der kurz vorher verstorbenen Thiere geimpft wurden.

Ausnahmsweise wurde bei einem Meerschweinchen, welches am dritten Tage nach der Impfung todt und bei welchem der Befund an der Impfstelle durchaus typisch war, weder mikroskopisch im Gewebssafte der Impfstelle noch durch Cultur von der Impfstelle und den inneren Organen Bacillen nachgewiesen. Die Cultur, von welcher dieses Thier geimpft war, war 25 Tage vorher von der Impfstelle eines Meerschweinchens angelegt worden und hatte sich durchaus typisch unter den gewöhnlichen Bedingungen entwickelt. Als darauf von der nunmehr 30 Tage alten Cultur Uebertragungen in Bouillon gemacht wurden, blieben diese vollständig steril. Es darf also angenommen werden, dass die Bacillen auch schon bei der 5 Tage vorher stattgehabten Uebertragung in den Thierkörper abgestorben waren. Trotzdem erkrankte dieses Thier nach Verimpfung der abgestorbenen Bakterien in genau gleicher Weise und zeigte nach seinem Tode die gleichen Veränderungen, welche bei solchen Thieren vorzukommen pflegen, die mit lebenden Bakterien geimpft wurden.

Vier junge, 2 bis 3 Wochen alte Hunde wurden mit den Bakterien subcutan geimpft. Diese Thiere erkrankten und starben 1 bis 2 Tage nach der Impfung. Krankheitsverlauf und Sectionsbefund entsprachen genau dem bei Meerschweinchen. Die Mutter dieser vier jungen Thiere erkrankte zwar auch nach subcutaner Verimpfung einer grossen Menge dieser Bakterien. An der Impfstelle bildete sich eine harte, derbe und schmerzhafte Infiltration. Diese aber ging allmählich zurück und nach 3 Wochen war das Thier wieder ganz gesund.

Ratten, welche subcutan und durch Verfütterung diese Bakterien aufgenommen hatten, blieben ganz gesund. Ebenso wurden mehrere Tauben und Hühner ohne Erfolg mit diesen Bakterien in den Brustmuskel geimpft.

Unverkennbar haben diese Bacillen eine grosse Aehnlichkeit mit dem zuerst von R. Pfeiffer (1) erkannten und gezüchteten Influenzabacillus.



Sie gleichen demselben sowohl in Form und Grösse der Einzelindividuen wie auch in den Beziehungen zu den Leukocyten, dem häufigen Vorkommen innerhalb des Zellleibs derselben. Auch Form und Wachsthum der Colonieen beider Bakterienarten sind sehr ähnlich. Aber auch in wesentlichen Merkmalen sind sie von einander verschieden. Die Influenzabacillen sind sehr anspruchsvoll bezüglich ihres Nährbodens, sie wachsen nur auf hämoglobinhaltigem; die aus dem Schweineeiter dagegen gedeihen sehr gut auch auf der gewöhnlichen Fleischwasserpeptongelatine und dem entsprechenden Agar-Agar. Die Influenzabacillen besitzen keine ausgesprochene pathogene Eigenschaften gegenüber Thieren. Meerschweinchen und Mäuse vertragen relativ enorme Mengen; auch bei intraperitonealer Infection sterben Mäuse erst nach Einspritzung grosser Mengen. Kaninchen und Affen vertragen gleichfalls grosse Mengen des Influenzabacillus. Gehen sie zu Grunde, so muss der Tod dieser Thiere auf die Wirkung toxischer Producte zurückgeführt werden; denn in dem Blute und in den inneren Organen werden keine oder nur sehr wenige Bacillen gefunden. Auch lassen sich bei Kaninchen durch die intravenöse Injection mit Chloroform abgetödteter Culturen in gleicher Dosis die gleichen Wirkungen hervorrufen. Die aus dem Eiter des Schweines gezüchteten Bacillen dagegen sind hochgradig pathogen auch für die gewöhnlichen Versuchsthiere; diese pathogene Wirkung ist jedoch gleichfalls mehr der Bildung von Toxine wie der Verbreitung von Bakterien durch den ganzen Organismus zuzuschreiben.

Kruse (2) zählt in Flügge's Werke „Die Mikroorganismen" ausser den auch von R. Pfeiffer gefundenen Pseudoinfluenzabacillen sechs weitere zur Gruppe des Influenzabacillus gehörige Bakterienarten auf.

Im Laufe der letzten Jahre sind, zuerst und meistens beim Keuchhusten, weiterhin auch bei anderen Erkrankungen der Athmungsorgane, von verschiedenen Autoren (Czaplewski [3], Czaplewski und Hensel [4], Elmassian [5], Jochmann und Krause [6], Koplik [7], Luzzatto [8], Spengler [9], Vincenzi [10] und Zusch [11]) Bakterien gefunden worden, welche gleichfalls zur Gruppe des Influenzabacillus gehören. Die Beschreibungen, welche diese Autoren von ihren Bakterien geben, weisen zum Theil sehr weitgehende Unterschiede auf. Alle diese Bakterien haben jedoch, was Form und Grösse der Einzelindividuen anbelangt, sehr viele Aehnlichkeiten mit dem hier beschriebenen, aus dem Eiter eines Schweines gezüchteten Bacillus. Aber auch diesen gegenüber zeichnet letzterer sich durch seine ausgesprochenen pathogenen Eigenschaften aus.

In der mir zugängigen Litteratur habe ich nur eine einzige Ausführung gefunden, welche vielleicht so gedeutet werden kann, dass schon früher dieser Bacillus bei Schweinen beobachtet worden ist. In Baumgarten's Jahresbericht, 6. Jahrgang 1890, S. 31, ist Folgendes angegeben:



„Frank beobachtete bei Schweinen, von denen ein grosser Theil kurz vorher castrirt war, eine acute tödtlich verlaufende Infectionskrankheit, welche sich neben allgemeinen fieberhaften Erscheinungen, leichter Schwellung und dunkelblau bis braunschwarzer Färbung der Ohrmuscheln, partiellen bis bohnengrossen Hautnekrosen mit missfarbenem Grunde und zerfressenen Rändern (wesentlich am Vorderkörper) und bohnengrossen rothen oder braunen Flecken ohne Zerfallherde (meist an der Unterseite des Körpers) durch folgende Sectionserscheinungen charakterisirte: Serofibrinöse Pleuritis, herdweisse, mit hirsekorngrossen, weissen, auf der Schnittfläche vorquellenden Knötchen durchsetzte Hepatisationen der Lunge, Ecchymosenbildung auf Bronchialschleimhaut und Herzbeutel, blutig seröser Erguss in die Bauchhöhle, erhebliche Vergrösserung der Gekrösdrüsen, salzige Ergiessungen zwischen die Blätter des Gekröses und Netzes, bei einzelnen Thieren zwischen den Blättern beider eigenthümlich markige z. Th. tuberkelähnliche weisse Herde bis zu Hühnereigrösse, trübe Schwellung der Leber und Nieren, normale oder durch starke Blutfülle nur mässig geschwellte Milz. — Im Blute einzelner Thiere, sowie (oft zu ganzen Nestern vereinigt) in den Lymphdrüsen, in den Knoten des Netzes und den Lungenhepatisationen fanden sich zahlreiche Kokken, welche sich nach Gram färben lassen. Dieselben wurden von Dr. Schmidt-Mühlheim durch Reinculturen als Staphylococcus pyogenes albus bestimmt. Eine Uebertragung auf Kaninchen und Meerschweinchen gelang nicht. — Verfasser glaubt, dass es sich um eine Wundinfectionskrankheit (sui generis) handle, bei welcher der pathogene Mikroorganismus theils durch die Castrationswunde, theils durch zufällige Verletzungen der Haut (durch Bisse u. s. w.) in den Körper gedrungen sei.

„Der Referent Johne macht hierzu folgende Bemerkung: Es dürfte sich wohl nicht um Staphylococcus pyogenes albus gehandelt haben, da der Mangel an Eiterungsprocessen bei den secirten Schweinen, sowie der Impferfolg absolut hiergegen spricht."

In dieser Beschreibung sind einige Merkmale angegeben, welche für eine Indentität bei den Bakterienarten sprechen dürften; andere jedoch widersprechen dieser Auffassung.

Ueber die bei Schweinen vorkommenden specifischen Krankheiten hat lange Zeit grosse Unklarkeit geherrscht. Nachdem Löffler bei dem sogenannten Schweinerothlauf einen besonderen Bacillus gefunden hatte, welcher mit dem schon lange vorher von Robert Koch als Bacillus der Mäusesepticämie beschriebenen Mikroorganismus eine unverkennbare grosse Aehnlichkeit hatte, beschrieb Schütz einen zweiten specifischen Bacillus, welchen er bei einer besonderen, von dem Schweinerothlauf wohl unterschiedenen Krankheit entdeckt hatte. Diese Krankheit nannte er Schweine-



seuche. Der dazu gehörige Bacillus war deutlich verschieden von dem des Schweinerothlaufes; in allen seinen Eigenschaften, Form, Wachsthum, Pathogenität u. s. w. stand er dem von Pasteur und Perroncito zuerst beschriebenen Bacillus der Hühnercholera und dem von Gaffky im Pankewasser gefundenen Bacillus der sogenannten Kaninchensepticämie sehr nahe. Weiterhin wurden dann in den verschiedenen Ländern, in welchen Erkrankungen bei Schweinen epidemisch vorkamen, von den verschiedenen Untersuchern Bakterien gefunden, welche bald mit dem von Schütz beschriebenen identisch waren oder doch sehr grosse Aehnlichkeit hatten, bald aber auch solche, welche von demselben stark abwichen. Anfangs waren die meisten Autoren wie Hueppe, Voges u.A.m. geneigt, diesen Verschiedenheiten keine grundlegende Bedeutung beizumessen; alle diese Bakterien sollten Abarten eines und desselben Mikroorganismus sein; von Hueppe wurden sie deswegen mit dem gemeinsamen Namen: Bacillen der hämorrhagischen Septicämie, in eine Gruppe zusammengefasst. Weiterhin wurde diese Frage noch dadurch verwickelt, dass auch bei Krankheiten, welche andere Thierarten, Geflügel, Wild, Büffeln betrafen, ähnliche oder gleiche Bakterien gefunden wurden. Diese Bakterien wurden mit dem Namen der amerikanischen, dänischen, deutschen, französichen, schwedischen Schweineseuche, der hog cholera, des swine fever, der Hühnercholera, Barbonekrankheit, Frettchenseuche u. s. w. gekennzeichnet. Es hat lange Zeit und viele Arbeit gekostet, bis in diese complicirten Verhältnisse Klarheit gebracht wurde; heutigen Tages werden wohl von den meisten Sachverständigen auf diesem Gebiete drei verschiedene Arten von specifischen Schweinekrankheiten unterschieden, welche jede durch einen besonderen Bacillus hervorgerufen wird: der Schweinerothlauf, die Schweineseuche und die Schweinepest.

Eine Zeitlang neigte ich zu der Annahme, dass der oben beschriebene Bacillus auch zu den Erregern specifischer Schweinekrankheiten gerechnet werden könne. Zu dieser Annahme wurde ich hauptsächlich durch die Beobachtung bei den Kaninchen geführt, dass bei den Thieren, bei welchen die Krankheit einen mehr chronischen Verlauf nimmt, neben den inficirenden Bacillen stets fremde Bakterien an der Impfstelle und auch in den inneren Organen gefunden wurden, welche die inficirenden auf den Culturen öfters überwucherten. Schweineseuche und Schweinepest nehmen gleichfalls öfters einen chronischen Verlauf. Analog den bei den Kaninchen gemachten Beobachtungen erschien mir ein Ueberwuchern der specifischen Krankheitserreger durch Eindringlinge die beste Erklärung für die vielen Widersprüche der verschiedenen Untersucher.

Diese Vermuthung, dass diesem Bacillus vielleicht eine specifische Bedeutung für die Entstehung von Schweinekrankheiten zukommen könne,



erscheint mir nunmehr zweifelhaft, nachdem ich diesen selben Bacillus bei einer ganz anderen Gelegenheit, nämlich bei einem an Tetanus verstorbenen Manne gefunden habe.

Der betreffende Mann hatte 10 Tage vor seinem Tode einen Selbstmordversuch gemacht, indem er sich mit einem Revolver gegen die Stirne schoss. Die Verletzung war nur unbedeutend. 8 Tage nach der Verwundung zeigten sich die ersten Erscheinungen beginnenden Tetanus. Im städtischen Krankenhause zu Wiesbaden wurde die Wunde gereinigt und dabei etwa 20 Schrotkörner entfernt. 2 Tage später trat plötzlicher Tod ein; die tetanischen Erscheinungen waren bis dahin nur unbedeutend.

Die Section des Verstorbenen wurde nicht gemacht. Zur Untersuchung auf Tetanusbacillen wurden mir zur Verfügung gestellt die Borke, welche beim Eintritte ins Krankenhaus die Wunde bedeckt hatte und dort zur Reinigung derselben abgehoben war, sowie Wattebäuschchen, mit welchen nach dem Tode die Wundhöhle ausgewischt war. Die Borke und die Wattebäuschchen wurden je einem Meerschweinchen einverleibt.

Das mit der Borke inficirte Thier war am dritten Tage todt. Tetanus war bei demselben zu Lebzeiten nicht beobachtet worden. Bei der Section wurde die Borke umgeben von grünlichem, schmierigem Eiter gefunden; in der weiteren Umgebung zeigte das subcutane Bindegewebe eine hämorrhagische Infiltration, sowie starke fibrinöse Einlagerungen. Im Eiter wurden durch Cultur im hohlen Objectträger Tetanusbacillen neben vielen anderen, anscheinend auch verschiedenartigen, Bakterien nachgewiesen. Von dem Eiter aus der Umgebung der Borke wurden je vier Agar- und Bouillonculturen angelegt; ausser diesen noch eine Agarcultur mit dem Gewebssafte aus einiger Entfernung von der Borke. Auf den Agar- und Bouillonculturen aus der nächsten Umgebung der Borke entwickelten sich verschiedenartige Bakterien, darunter auch der Form nach typische Tetanusbacillen. Auf der fünften Agarcultur dagegen erschien in überwiegender Menge ein besonderer Bacillus. Dieser Bacillus wurde weiter gezüchtet. Durch Cultur und Thierversuch wurde seine vollständige Identität mit dem aus dem Eiter des Schweines gezüchteten Bacillus festgestellt.

Das Meerschweinchen, welchem die Wattebäuschchen subcutan beigebracht waren, starb 7 Tage nach der Infection. Auch bei diesem Thiere waren zu Lebzeiten keine tetanischen Erscheinungen beobachtet worden. Der anatomische Befund bei der Section war ähnlich den vorher beschriebenen. Culturen wurden nicht angelegt.

Nachdem also aus der Wunde eines an Tetanus Verstorbenen der gleiche Bacillus gezüchtet worden ist, welchen ich im Eiter des Schweines



gefunden habe, scheint es mir nicht mehr statthaft, demselben eine besondere specifische Bedeutung bei der Entstehung von Schweinekrankheiten beizulegen. Daraufhin möchte ich ihn nunmehr in die grosse Gruppe der facultativen Eiterung- und Entzündungerreger einreihen, welche Processe ja nicht allein von Staphylo- und Streptokokken, sondern gelegentlich auch von Typhusbacillen, den Pneumokokken von Fränkel und Friedländer u. A. m. hervorgerufen werden. Weiteren Untersuchungen bleibt es vorbehalten, festzustellen, ob derselbe überhaupt nur ein seltener oder vielleicht doch ein häufiger, bis jetzt nur übersehener Krankheitserreger ist, und in welchen Beziehungen derselbe zu den verschiedenen Bakterien steht, welche bei der Influenza, beim Keuchhusten und anderen Erkrankungen der Respirationsorgane gefunden wurden.

Litteratur-Verzeichniss.

1. R. Pfeiffer, Die Aetiologie der Influenza. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII. S. 357.
2. C. Flügge, *Die Mikroorganismen.* Zweiter Theil. S. 440.
3. Czaplewski, Zur Frage der bei Keuchhusten beschriebenen Polbakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Abth. Bd. XXIV. S. 865.
4. Czaplewski u. Hessel, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Ebenda.* I. Abth. Bd. XXII. S. 641.
5. Elmassian, Note sur un bacille des soies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899. T. XIII. p. 621.
6. Jochmann u. Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI. S. 193.
7. Koplik, Die Bakteriologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Abth. Bd. XXII. S. 222.
8. Luzzatto, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Ebenda.* I. Abth. Bd. XXVII. S. 871.
9. Spengler, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 52. — Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Abth. Bd. XXIX. S. 713.
10. Vincenzi, Sull' eziologia della partosse. *Giornale della R. Acad. di Med. di Torino.* Estratto dal Vol. IV. Anno 61. Fasc. 5—7. — Referat *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Abth. Bd. XXIV. S. 851.
11. Zusch, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Abth. Bd. XXIV. S. 721.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. III.)

Figg. 1, 2 u. 3. Leukocyten mit mehr oder weniger zahlreichen Bacillen, daneben viele freie. Vergr. 500.

Fig. 4. Freie Bacillen, zum Theil noch in nächster Nachbarschaft von Kernen. Vergr. 500.

Fig. 5. Leukocyten mit intracellularen Bacillen; an einer Stelle ist der Hof erkennbar. Vergr. 500.

Figg. 6 u. 7. Zwei Zellen mit zahlreichen intracellularen Bacillen. Das betr. Meerschweinchen wurde mit einer Cultur geimpft, welche von dem Tetanusfall abstammte. Vergr. ca. 850.

Fig. 8. Klatschpräparat von einer Gelatinecultur; am Rande ein längerer Faden. Vergr. 500.

Fig. 9. Ausstrichpräparat einer Boulloncultur. Vergr. ca. 850.

Fig. 10. Durchschnitt einer kleinen Vene aus dem subcutanen Bindegewebe eines Meerschweinchens; im Inneren derselben ein weisses Blutkörperchen mit Bakterien, am Rande zwei freie Bakterien. Vergr. 500.

Fig. 11. Leukocyten mit intracellularen Bacillen. Schnitt durch das subcutane Bindegewebe. Vergr. 500.

Fig. 12. Abhebung des Rete Malpighi von der Subcutis, zahlreiche Bacillen unterhalb derselben; Schnitt durch die Impfstelle. Vergr. 500.



Zur Wirkung des Aethylalkohols auf Mikroorganismen.

Von

Germund Wirgin,
Assistenten am hygienischen Institut zu Stockholm.

Ueber die Einwirkung von Aethylalkohol auf Mikroorganismen giebt es eine recht grosse Litteratur. In den letzten Jahren sind in dieser Zeitschrift zwei Aufsätze über dieses Thema, nämlich von Epstein und von Minervini, erschienen. Sie legen klar die bakterientödtende Kraft von absolutem Alkohol und Alkohol in Verdünnungen bis zu 25 Procent. In diesem Aufsatz habe ich die Einwirkung von Alkohol auf Mikroorganismen in noch kleineren Procenten, kleiner als 10 Procent, prüfen wollen, welches mir nicht ohne wissenschaftliches Interesse zu sein scheint.

In kleinen Procentzahlen ist Alkohol ein wichtiger Bestandtheil von verschiedenen Nahrungs- und Genussmitteln und soll in diesen eine conservirende Wirkung ausüben. Mehrere Mikroorganismen und nicht nur die in den Gährungsindustrien benutzten Hefen produciren bei ihrer Lebensthätigkeit Alkohol in grösseren oder geringeren Mengen. So haben z. B. Macfadyen, Nencki und Sieber vom Darminhalte eines aseptisch gehaltenen Anus praeternaturalis Bakterien reincultivirt, die in Zuckerbouillon ziemlich viel Alkohol producirten. In 3 Liter Zuckerbouilloncultur fanden die betreffenden Autoren bei Reincultur in einem Versuch 6 ^{grm} Alkohol. In der Litteratur giebt es Angaben, die darauf hindeuten, dass Alkohol unter Umständen auch in kleinsten Procenten auf die Entwickelung gewisser Mikroorganismen einen schädigenden Einfluss ausüben könnte. Von dem Alkohol weiss man aber auch, dass er in kleinerer Menge auf die Lebensäusserungen von Mikroorganismen befördernd einwirken kann, nämlich auf die Säurebildung durch Essigbakterien. Alkohol kann also in geringer Menge theils einen den Kleinwesen schädigenden,



theils einen ihren Lebensäusserungen begünstigenden Einfluss ausüben. Wie also unter verschiedenen Verhältnissen der Alkohol wirkt, habe ich hier studiren wollen.

Die Angaben in der Litteratur über die Wirkungen auf Mikroorganismen von so kleinen Alkoholprocenten, wie diejenigen, mit welchen ich gearbeitet habe, sind recht spärlich, zu spärlich, um von denselben einen auch nur oberflächlichen Einblick in der genannten Wirkung zu gewinnen. Die für derartige Prüfungen benutzten Methoden sind besonders in den älteren Arbeiten nicht einwandsfrei, andere sind von den Verfassern unvollständig mitgetheilt. So weit mir bekannt ist, giebt es wenigstens keine neuere Arbeit, welche die Einwirkung von Alkohol in kleinen Procenten speciell behandelt oder wo die Angaben der Litteratur über die Frage auf einen Platz zusammengeführt worden sind. Es schien mir deshalb von Interesse, die Litteratur zusammenzustellen und einige neue Untersuchungen vorzunehmen. Von Anfang an bin ich mir zwar bewusst, dass meine Versuche keine vollständigere Lösung der bezüglichen recht umfassenden Fragen werden geben können. Die so vielen Arten von Kleinwesen und die vielen verschiedenen äusseren Verhältnisse, Temperatur, Nahrung u. s. w. compliciren die Untersuchung im höchsten Grade. Mit vollem Bewusstsein dieser Einschränkungen bin ich zu der vorliegenden Arbeit gegangen. Meine Untersuchungen werden jedoch hoffentlich eine Lücke in unseren Kenntnissen über die Wirkung von Alkohol auf Mikroorganismen ausfüllen.

Der Uebersicht halber habe ich meine Versuche nach folgenden Eintheilungsprincipien zusammengestellt und also die bei der Einwirkung von Alkohol auf Mikroorganismen zum Vorschein kommenden Abstufungen unter folgende Hauptcharaktere zusammengeführt: 1. Das Bakterientödten, 2. Das Entwickelungshemmen, 3. Wachsthumbeschränkende Einwirkung, 4. Die Einwirkung auf einige morphologische und biologische Verhältnisse der Mikroorganismen, 5. Wachsthumbefördernder Einfluss. Weiter habe ich von meinen Versuchen über die Alkoholwirkung auf Bakterien in Würze und Bier berichtet. In der letzten Abtheilung sind die Resultate der Untersuchungen zusammengeführt worden.

I. Zur Methodik.

Der in den Versuchen benutzte Aethylalkohol entsprach betreffend seiner chemischen Reinheit den Anforderungen der Pharmakopoe, hatte ein specifisches Gewicht von 0·8206, mit Westphal's Waage bei 15° C. bestimmt, was einem Alkoholgehalt von 94 Vol.-Procent entspricht. Die



Alkoholverdünnungen wurden auf die folgende Weise gemacht. Zu 100 ccm Nährflüssigkeit von Zimmertemperatur wurden je nach dem gewünschten Alkoholprocent x ccm 94 Vol.-Procent Alkohol nach der Formel

$$\frac{p}{100} = \frac{0 \cdot 94\, x}{100 + x}$$

zugesetzt; p = der erwünschte Alkoholprocentgehalt in der Nährflüssigkeit. Der Gehalt an Alkohol ist im Folgenden in Volumenprocenten angegeben. Die Temperaturen sind in Graden Celsius angegeben.

Die zu den Versuchen benutzten Nährböden wurden gleichförmig bereitet. Zu den Proben, die mit einander nach der makroskopisch sichtbaren Trübung zu vergleichen waren, wurden stets möglichst gleich grosse und gleich geformte Reagensgläser oder Flaschen benutzt.

Eine grosse Schwierigkeit war es, eine gute Methode zu finden, um die die Verdunstung des Alkohols zu verhindern. Um zu erforschen, wie leicht Alkohol aus Mischungen mit Wasser verdunstet, wurden folgende Versuche angestellt. Glascylinder von ungefähr 20 cm Höhe und 5 cm Diameter wurden zu $^3/_4$ mit stärkeren und schwächeren Alkoholmischungen versetzt. Einige wurden offen gelassen, andere mit Pergamentpapier überbunden, wieder andere mit Gummihütchen oder doppelten Stanniolblättern bedeckt. Die Cylinder wurden theils im Thermostat bei 37°, theils bei Zimmertemperatur, 16 bis 18°, gelassen. In Cylindern, die bei 37° unbedeckt hingestellt waren, trat starke Abnahme aller Flüssigkeit schnell ein. Wenn die Gefässe mit Pergamentpapier überbunden waren, nahm das Volumen der ganzen Flüssigkeit mit $^1/_5$ bis $^1/_4$ während einer Woche ab. In Cylindern, die mit Gummihütchen versehen waren, war die Verdunstung nicht merklich. Während eines Monats, da hierher gehörende Proben beobachtet wurden, hielt sich das specifische Gewicht, mit Westphal's Waage bei 15° bestimmt, constant. Auch die Stanniolbedeckung erwies sich bei 37° ein guter Schutz gegen Verdunstung sein zu können, aber war nicht immer zuverlässig. Bei 16 bis 18° war die Verdunstung leichter zu verhindern. Während zusammen $2^1/_2$ Monate war der Alkoholgehalt der unbedeckten Proben nur um 2 Procent vermindert, von 10 bis zu 8 Vol.-Procent. Bei Stanniol- und Pergamentbedeckungen war die Verdunstung viel geringer, konnte jedoch bei längerer Aufbewahrung wahrgenommen werden. In den mit Gummihütchen versehenen Gefässen zeigte sich während derselben Zeit gar keine Verminderung des specifischen Gewichtes der Alkoholmischungen.

Die Gummihütchen leisteten also sowohl bei niedriger wie bei höherer Temperatur einen guten Schutz gegen die Verdunstung. Doch auch sie waren nicht immer zuverlässig. Waren sie neu, von bester Qualität und wurde die Probe nicht angerührt, konnten sie einen bis mehrere Monate



bei 37° mit gutem Erfolg benutzt werden. Waren sie aber alt oder von weniger guter Qualität, konnten sie innerhalb einer Woche entzwei gehen. In den meisten Versuchen trat zwar so etwas nicht ein, aber die Möglichkeit, eine ganze Serie zerstört zu sehen, machte ihre Benutzung für länger dauernde Serien bei höherer Temperatur unzweckmässig.

Die meisten von den im Folgenden erwähnten Proben sind in Flaschen ausgeführt worden, wo die Verdunstung durch Korke und darüber Stanniolblättchen oder Gummihütchen verhindert worden ist. Wo nichts angegeben ist, wie die Verdunstung verhindert wurde, ist es auf obengenannte Weise geschehen. Die Korke sind durch einige Minuten Kochung im Autoklav bei 120° sterilisirt worden. Sie waren stets von bester Qualität, fest und ohne grössere Poren, sowie auch von konischer Form und so gross, dass sie nach der Schwellung in heissem Wasser mit einiger Schwierigkeit durch den Flaschenhals gepresst werden konnten und ragten so hoch hinüber, dass man ohne Verunreinigung des Flaschenhalses sie ausnehmen und hineinpressen konnte. Aus der Erfahrung von dem Conserviren von Bier und Wein weiss man, dass der Korkverschluss die Kohlensäure, die ja mehrmals flüchtiger ist als Alkohol vor Austreten schützt, sogar bei Erhitzung zu 50 bis 60°. Da die Korke in den Versuchen dazu mit Stanniolblättern oder Gummihütchen bedeckt sind, die allein sich als guter Schutz gegen Verdunstung erwiesen hatten, habe ich jede weitere Controle unterlassen (spec. Gewicht), nur durch eine Marke von Tinte oder von blauer Kreide controlirt, dass nicht durch irgend einen Grund ein grösserer Verlust von Alkohol stattgefunden hat. Einige Proben sind in zugeschmolzenen Reagensgläsern ausgeführt.

Folgende Mikroorganismen sind zu den Proben benutzt worden.

Bac. Anthracis I. Eine kleine Oese (1·3 mg) tödtet eine weisse Maus in 24 St.
" " II. " " " " " " " " 54 "
" " III. " " " " " " " " 48 "

I, II vom hygienischen Laboratorium in Stockholm, III vom Veterinärinstitut, Stockholm, bei einer Milzbrandepidemie in Schweden 1898 oder 1899 reincultivirt.

B. Typhi I. von der med. Klinik des kgl. Serafimerlazareths zu Stockholm. Wird von einem Typhusserum in der Verdünnung 1:100 agglutinirt.
" " II. vom Pathol. Institute zu Upsala.
B. coli commune Zwei Stämme vom Verf. aus Fäces reincultivirt.
B. prodigiosum, 2 Stämme } alte Laboratorienculturen.
B. pyocyaneum, 2 Stämme }

Mikrococcus pyogenes aureus, 2 Stämme, vom Verf. aus Eiter reincultivirt.
B. diphtheriae, 2 Stämme von frischen Culturen, vom Epidemischen Krankenhause in Stockholm reincultivirt.
B. subtilis
B. lactis (Lister) und andere Milchsäurebakterien } mehrere Stämme im hygienischen Institut zu Stockholm aus Milch oder Käse reincultivirt.
B. mycoides, vom Verf. aus Gartenerde reincultivirt.
Gelbes Sarcina, aus der Luft des hygien. Laboratorium, Stockholm.
Oidiumart (lactis), aus Bier reincultivirt.
Penicillium glaucum, vom hygienischen Institut, Stockholm.
Carlsberg-Hefe Nr. 1, ursprünglich von Carlsberg's Laboratorium, Kopenhagen; u. s. w.

Die sieben erst erwähnten Bakterienarten, mit denen ich am meisten gearbeitet habe, sind von mir Betreffs ihrer morphologischen und biologischen Verhältnisse genauer studirt worden. Ihre Eigenschaften schienen mit den Beschreibungen übereinzustimmen. Uebrige, oben aufgezählte Arten von Mikroorganismen, die mir von Instituten oder von privaten Forschern übergeben worden sind, habe ich nach ihren biologischen Charakteren keiner allzeitigen Prüfung unterzogen. Durch Plattengiessungen habe ich mich überzeugt, dass ich mit Reinculturen zu thun hatte, durch Untersuchungen der morphologischen Verhältnisse, durch das Aussehen der Colonieen in Platten oder andere ins Auge fallende biologische Eigenthümlichkeiten bin ich zu der Ueberzeugung gekommen, dass die Culturen mit Wahrscheinlichkeit die Mikroorganismen enthielten, die angegeben waren.

Die Milzbrandsporen wurden immer an Seidenfäden angetrocknet benutzt, wo ich Anderes nicht angemerkt habe. Die übrigen Bakterien wurden nur in wenigen Versuchen in trockenem Zustande einer Prüfung unterzogen. In überwiegender Mehrzahl der Fälle wurden zur Aussaat 24 stündige Bouillonculturen angewandt, die bei Temperaturoptimum gewachsen waren. Wo Anderes geschehen ist, habe ich dies bei den betreffenden Versuchen bemerkt. Nach Umschütteln wurden je nach der Dichtigkeit der Culturen mit steriler Pipette 1 bis 3 Tropfen zur Aussaat genommen. Alle Proben derselben Serie wurden mit gleich vielen Tropfen geimpft. Die Aussaat wurde also sehr reichlich gemacht. Da, wie es in mehreren auf diese Weise geimpften Proben der Fall war, als Indicator der Einwirkung von Alkohol die Trübung der Nährflüssigkeit theilweise benutzt wurde, spielt die Grösse der Aussaat unter Umständen eine grosse Rolle. Impfte man eine geringe Zahl von Bakterien, so könnten sie sich



vervielfältigen, ohne dass makroskopisch sichtbare Trübung einträte. Impfte man dagegen eine grosse Anzahl von Bakterien, so zeigte sich bald, wenn eine Vermehrung zu Stande käme, eine makroskopisch sichtbare Trübung.

Wollte ich durch Plattengiessen die Zahl der Bakterien feststellen, wurde die Aussaat geringer genommen, eine Oese der Bouilloncultur oder ein Theil davon. Für die Plattengiessungen wurden Verdünnungen gemacht. Eine Oese wurde mit 3^{ccm} steriler Bouillon gemischt; von der Mischung wurden mit derselben Oese drei Portionen zum Plattengiessen genommen. Die Berechnung der auf den Platten gewachsenen Colonieen ist bis zu ca. 10 000 Colonieen makroskopisch und mit Lupe mittels des Wolfhügel'schen Apparates vorgenommen. Grössere Colonieenzahlen sind mikroskopisch unter Anwendung in das Ocular eingelegter Blenden bestimmt worden.

Mit + oder — wurden bei der makroskopischen Prüfung der Culturen angegeben, ob Wachsthum oder nicht stattgefunden hatte. Die Probe, wo die Trübung am dichtesten war, wurde in der Tabelle mit 3 + angegeben. Makroskopisch weniger dichtes Wachsthum wurde mit 2 + oder 1 + bezeichnet. Wo das Wachsthum eben zum Vorschein gekommen war, und die Trübung erst nach mikroskopischer Untersuchung oder nach längerer Beobachtung als Wachsthum sichergestellt wurde, bezeichnete ich dies mit (+).

Die Reinheit der Culturen habe ich im Laufe der Versuche oft controlirt, sowohl makroskopisch und mikroskopisch, wie durch Plattengiessen mit Agar oder Gelatine.

II. Die bakterientödtende Wirkung von Alkohol.

Die Frage, ob Alkohol überhaupt unter die bakterientödtenden Mittel zu rechnen wäre, ist bis in die letzten Jahre nicht immer bejaht worden. Koch hatte gefunden, dass Milzbrandsporen, die in absolutem oder verdünntem Alkohol Monate lang aufbewahrt worden waren, das Vermögen, zu keimen, nicht verloren hatten. Vielleicht hat man sich auf diese Beobachtung bei der Beurtheilung der baktericiden Kraft von Alkohol oft gestützt. Besonders durch die Untersuchungen von Ahlfeld und Vahle ist man aber zu einer richtigen Auffassung von dem Werthe des Alkohols als Desinfectionsmittel gekommen. Sie haben nämlich nachgewiesen, dass das Bakterienmaterial feucht sein musste, ehe absoluter Alkohol eine kräftigere Desinfectionswirkung entfalten konnte. Einen vollständigen Bericht über die früheren Untersuchungen über Alkohol als bakterientödtendes Mittel findet man bei Epstein. Die reiche Litteratur über den Alkohol in der Chirurgischen Praxis hat für meinen Zweck keine Bedeutung.



Epstein hat auch eigene Untersuchungen über die bakterieide Wirkung von Alkohol vorgenommen. Er fand, dass absoluter Alkohol (am trockenen Bakterienmaterial geprüft) gar keine baktericide Wirkung ausübt. In Wassermischungen wirkt Alkohol in mittlerer Concentration kräftiger als in bedeutend höherer und niedrigerer Concentration. Seine Untersuchungen sind von mehreren Forschern, Minervini, Buchner und Fuchs und Megele, Salzwedel und Elsner, Bertarelli u. A. fortgesetzt und erweitert worden. Nach Minervini u. A. besitzt absoluter Alkohol baktericide Kraft, die nur sehr schwach zum Vorschein kommt. — Die Desinfectionsleistung hat man fortwährend meist auf eingetrockneten Keimen geprüft. Die baktericide Kraft des absoluten Alkohols wird nach Minervini nicht durch Sieden verstärkt. Eingetrocknetes Bakterienmaterial von B. pyocyaneum, prodigiosum, coli, Micrococcus pyogenes aureus, in beinahe absoluten Alkohol eingeführt, wurde nicht durch 30 Minuten Kochung im Autoclav bei 130° getödtet. Die Beobachtung ist durch Salzwedel und Elsner bestätigt worden. Minervini fand weiter, dass die baktericide Kraft des siedenden Alkohols mit der Wasserprocentualität zunahm.

Neuerlich berichten Frank und v. Brunn über kräftige, desinfectorische Leistungen von Alkoholdämpfen. Die besten Wirkungen erhält man durch Erhitzen (zu etwa 80 bis 90° C.) von Alkohol in Wassermischungen mittlerer Concentrationen. Die Alkoholdämpfe sollen unter diesen Verhältnissen strömendem Wasserdampf an bakterientödtendem Vermögen nicht nachstehen. In Frank's Versuchen tödteten die aus der 40 procentigen Alkoholmischung austretenden Dämpfe in Filtrirpapier eingelegte Milzbrandsporen in 5 Minuten. Die Dämpfe von absolutem oder stark concentrirtem Alkohol hatten keine oder geringe sporentödtende Wirkung.

In Wassermischungen ist Alkohol bei mittlerer Concentration ein kräftiges Desinfectionsmittel und wird von Salzwedel und Elsner in eine Linie mit 1 pro Mille Sublimat- und 3 Procent Carbollösung — zwischen beide — gestellt. Schon in Alkoholconcentration von 25 Procent ab scheint die baktericide Kraft aber sehr verringert. Nach Minervini tödtete nämlich eine 25 procentige Alkoholmischung mit Wasser bei Zimmertemperatur an Seidenfäden angetrocknete Keime von Micrococcus tetragenus, B. pyocyaneus, Micrococcus prodigiosus erst in 6 Stunden. Micrococcus pyog. aureus wurde in 12 Stunden bis in 3 Tagen, je nachdem die Bakterienfäden feucht oder trocken waren, B. coli wurde nicht in 24 Stunden getödtet.

Um zu sehen, ob Alkohol in Concentrationen unterhalb 10 Procent eine bakterientödtende Kraft besitzt, wurde der folgende Versuch gemacht. Durch mehrere Vorversuche hatte ich mich schon überzeugt, dass bei

8·5 procentigem Alkohol die im folgenden Versuche geprüften Bakterien in ihrer Entwickelung völlig gehemmt waren.

Versuch I.

Bouillon, mit Alkohol zu 8·5 Procent versetzt, wurde in Reagensgläser, in jedes 10 ccm, vertheilt. Die Alkoholbouillon wurde mit 24 Stunden alten Agarculturen verschiedener Bakterien reichlich geimpft, so dass in Bouillon schwache Emulsion gebildet wurde. Die Diphtheriebakterien wurden von Serum abgeimpft. Die Reagensgläser wurden mit Gummihütchen bedeckt und bei 37°, bei 25° und bei 18° hingestellt. Nach verschiedenen Intervallen wurden, um zu sehen, ob die in der Alkoholbouillon aufgeschwemmten Bakterien im Leben waren, von jeder Probe mehrere Oesen genommen und in Bouillon geimpft. Diese letztgenannten Culturen wurden bei 33° C. gestellt.

	Nach Tagen							Controle ohne Alkohol nach 51 Tagen
	1	3	8	12	19	29	51	
37° C.								
Anthraxsporen	+	+	+	+	+	+	+	+
B. typhi	+	—	—	—				+
B. coli	—	—	—	—				+
B. prodigiosum	—	—	—	—				+
B. pyocyaneum	—	—	—	—				+
Micrococcus pyogen. aur.	+	—	—	—				+
B. diphtheriae	—	—	—	—				+
25° C.								
Anthraxsporen	+	+	+	+	+	+	+	+
B. typhi	+	+	+	+	—	—	—	+
B. coli	+	+	+	—	—	—	—	+
B prodigiosum	+	+	—	—	—	—	—	+
B. pyocyaneum	+	+	+	+	—	—	—	+
Micrococcus pyogen. aur.	+	+	+	+	+	+	+	+
B. diphtheriae	+	—	—	—	—	—	—	+
18° C.								
Anthraxsporen	+	+	+	+	+	+	+	+
B. typhi	+	+	+	+	+	+	—	+
B. coli	+	+	+	+	+	+	—	+
B. prodigiosum	+	+	+	+	+	+	—	+
B. pyocyaneum	+	+	+	+	+	—	—	+
Micrococcus pyogen. aur.	+	+	+	+	+	+	+	+
B. diphtheriae	+	—	—	—	—	—	—	+

Von dem Versuche geht ohne Weiteres hervor, dass Alkohol noch in dieser schwachen Mischung eine — wenn auch geringe — bakterientödtende Wirkung deutlich ausübt. Stark in die Augen fallend ist der kräftige Einfluss der erhöhten Temperatur.

Koch scheint der erste gewesen zu sein, der die Bedeutung einer geringen Steigerung der Temperatur für die keimtödtende Kraft eines antiseptischen Mittels untersucht hat. Er schreibt in seiner Arbeit: Ueber Desinfection: „Möglicherweise sind auch solche Substanzen, denen bei Temperaturen von ca. 20° C. jede desinficirende Wirkung fehlt, wie das Beispiel von Schwefelkohlenstoff lehrt, bei etwas höheren Temperaturen als vortreffliche Desinfectionsmittel zu gebrauchen. Es eröffnet sich in dieser Richtung ein sehr lohnendes Feld für die experimentelle Thätigkeit — — —". Henle hat später bewiesen, wie eine geringe Erhöhung der Temperatur eine bedeutende Steigerung in den Leistungen einer Desinfectionsflüssigkeit machen kann. Eine $^1/_2$ procentige Carbolsäurelösung tödtete Typhusbakterien innerhalb 5 Minuten, wenn dieselbe eine Temperatur von 40 bis 44° hatte, dagegen nicht in einer Stunde, wenn sie eine Temperatur von 22° hatte. Die Temperatur von 40 bis 44° allein hatte in derselben Zeit keinen tödtenden Einfluss auf die Bakterien. Hünermann fand, dass Choleravibrionen und Typhusbakterien bei 36° von einer Sublimatlösung 1 : 100·000 in 5 Minuten getödtet wurden, bei 3° in derselben Zeit erst von einer 4 Mal stärkeren Lösung. Mein Versuch bestätigt für Alkohol sehr eclatant dieselbe Regel von erhöhter Wirkung antiseptischer Mittel bei geringer Erhöhung der Temperatur. In der 8·5 Procent Alkoholbouillon waren bei 37° alle nicht sporentragende Bakterienculturen innerhalb drei Tage steril, bei 25° und 18° lebt Mikrococcus p. aureus noch nach 51 Tagen. Auch bei diesen niedrigen Temperaturen wird die oben erwähnte Regel bestätigt. So ist z. B. bei 25° B. prodigiosum innerhalb acht Tagen todt, B. coli in 12 Tagen, bei 18° leben beide noch nach 29 Tagen.

Wie oben gesagt, ist die baktericide Wirkung dieser 8·5 procentigen Alkoholmischung nicht sehr stark. Die Diphtheriebacillen werden am häufigsten beeinflusst; bei 37° sind sie in 24 Stunden todt, bei 25° und 18° innerhalb drei Tagen. Bei 25° und 18° tritt sonst das Bakterientödten so schwach hervor, dass man sich fragen möchte, ob nicht das Absterben der Bakterien hier ein Ausdruck des „natürlichen" Unterganges der Individuen wäre, oder ob wirklich ein Absterben über das „natürliche" hinaus stattgefunden hätte. Die Controlculturen lebten aber lange, nachdem mit Alkohol versetzte Parallelculturen todt waren. Culturen in zuckerfreiem Bouillon ohne Alkohol von eben den im Versuch geprüften Bakterienstämmen sind oft untersucht worden und haben lebende Individuen noch nach drei bis vier Monaten, ja noch länger, enthalten. Die Zahl der lebenden Individuen in den Culturen des Versuches I, die von Anfang an bedeutend gross war, hat sich lange noch, bevor es zu totalem Absterben der Keime gekommen war, erheblich verringert. Wenn in den späteren



Aussaaten, für einige Culturen schon in der zweiten Woche, auch Individuen im Leben waren, so muss hier daran erinnert werden, dass viele Oesen der Culturen zur Aussaat genommen wurden. Wurde nur eine Oese genommen, geschah es öfters, dass nach einiger Zeit keine entwickelungsfähige Celle darin war.

Versuch II. (7 procentige Alkoholbouillon.)

Der Versuch wurde ungefähr auf dieselbe Weise wie der vorige ausgeführt; nur wurden Flaschen von 25 ccm statt Reagensgläser benutzt und diese mit Korkpfröpfchen statt mit Gummihütchen zugeschlossen. Anstatt eine Aufschwemmung von Agarculturen in der Alkoholbouillon zu machen, wurde zu 24 stündigen Bouillonculturen 7 procent. Alkohol zugesetzt.

37°	Nach Tagen			
	1	2	4	8
B. typhi	+	+	—	—
B. coli	+	+	+	—
B. prodigiosum . . .	+	+	—	—
B. pyocyaneum . . .	+	+	—	—
B. diphtheriae . . .	+	+	—	—
Micrococcus pyogenes	+	+	+	—

Im angeführten Versuche habe ich die Einwirkung von 7 Procent Alkoholbouillon auf denselben Bakterien geprüft. Von Vorversuchen wusste ich, dass die Bakterien von diesem Alkoholprocent bei 37° gehemmt wurden. Diese Prüfung habe ich nur bei 37° angestellt. Die Erfahrung vom vorigen Versuche machte es wahrscheinlich, dass ich bei 25° und 18°, wenn überhaupt, erst nach Monaten eine bakterientödtende Wirkung sehen würde. Auch bei 7 Procent Alkohol ist jedoch bei 37° die bakterieide Einwirkung deutlich. Die Culturen von B. typhi, B. pyocyaneum, prodigiosum und diphtheriae waren steril nach vier Tagen, die von B. coli und M. pyogenes aureus innerhalb acht Tagen.

Als ich nun prüfen wollte, ob auch noch kleinere Alkoholprocente als die bisher erwähnten eine bakterientödtende Wirkung bei 37° ausübten, kam ich in ein Gebiet, wo ich von eigenen Vorversuchen wusste, dass Alkohol das Wachsthum der Bakterien nicht völlig verhinderte. Von diesen kleineren Alkoholprocenten konnte ich also nur erwarten, dass sie das „natürliche“ Absterben der Culturen etwas beschleunigen würden. Die Untersuchungen von Müller und dem Verfasser beweisen, dass die Anzahl der lebenden Typhusbakterien einer bei 37° gewachsenen Bouilloncultur ihr Maximum nach 24 bis 48 Stunden erlangt, dann an Zahl abnimmt. Wird nun dieses Abnehmen durch Alkoholzusätzen von 5 bis 1 Procent zu den Culturen beschleunigt und wie viel im Vergleich mit einer ähnlichen Cultur, die mit Alkohol nicht versetzt worden ist?



Versuch III.

Von sechs Flaschen mit je 10 ccm 24 stündigen Bouillonculturen, bei 37° gewachsen, werden fünf mit Alkohol zu 1 — 2 — 3 — 4 — 5 Procent versetzt. Die sechste Flasche enthält die Controle. Die Culturen wurden bei 37° gestellt. Colonieenzahlen = Mittelzahlen von 2 bis 10 Platten.

Colonieenzahl in Agarplatten von einer Oese der Culturen:

	Unmittelbar nach dem Alkoholzusatz	Nach Tagen		
		10	20	100
Controle ohne Alkohol	780 000	69 750	54 200	5 332
1 procent Alkohol	730 000	125 550	85 900	75 200
2 " "	890 000	97 650	57 900	24 800
3 " "	840 000	10 974	nicht	250
4 " "	710 000	8 348	untersucht	0
5 " "	800 000	0	0	0

Von diesem Versuch geht also hervor, dass 5 Procent Alkohol bei 37° in hohem Grade das Absterben der Typhuscultur beschleunigt hat, 4 Procent und 3 Procent weniger, aber doch sehr deutlich. 1 Procent und 2 Procent scheinen dagegen ohne Einwirkung auf das Absterben gewesen zu sein. Es sieht im Gegentheil aus, als ob das Absterben durch diese kleinen Alkoholzusätze verzögert werden sollte. Wenn man aus diesem Versuch einen Schluss ziehen würde, so wäre Alkohol in 1 bis 2 Procent bei 37° kein bakterientödtendes Mittel. Zu diesem Punkt komme ich unten zurück.

Im Versuch I ist erwähnt, dass Milzbrandsporen, gleichgültig bei welcher Temperatur die Einwirkung des Alkohols zu Stande kam, noch nach 51 Tagen nicht getödtet waren. Dies war ja auch nicht zu erwarten, nachdem, was man früher von der Alkoholwirkung auf Milzbrandsporen wusste. Nun fragt sich aber, werden die Sporen ganz unberührt vom Desinfectionsmittel bleiben oder tritt möglicher Weise eine Verminderung in Anzahl der entwickelungsfähigen Individuen allmählich ein?

Versuch IV.

Von einer 14 Tage alten Milzbrandcultur auf Agar (vom Herzblut einer in 54 Stunden an Milzbrand zu Grunde gegangenen Maus), die reichlich Sporen enthielt, wurden schwache Emulsionen theils in zwei Reagensgläsern mit 10 ccm steril-destillirtem Wasser, theils in 1 Reagensglas mit 10 ccm Bouillon gemacht. Um die in den Emulsionen vorkommenden Bacillen zu tödten, wurden sie in ein Wasserbad, das zu 65° erwärmt wurde, untergetaucht. Die Proben wurden bei dieser Temperatur 15 Minuten gehalten. Nach Abkühlung wird eine von den Emulsionen in destillirtem Wasser und die Emulsion in Bouillon mit je 1 ccm 94 vol.-procentigem Alkohol versetzt. Von jeder Emulsion wurden nach Umschüttelung zwei Gelatineplatten gegossen.



zu jeder Platte eine Oese. Colonieenzählung nach 7 bis 10 Tagen. Zimmertemperatur etwa 18 °.

Colonieenzahl von einer Oese der

	Emulsion in dest. Wasser	Emulsion in dest. Wasser mit 8·5 proc. Alkohol	Emulsion in 8·5 proc. Alkoholbouillon
Sogleich n. d. Erwärmung	1819	862	1798
nach 14 Tagen	1930	1302	272
„ 30 „	165	28	166
„ 50 „	36	18	177

Die Colonieenzahlen ergeben die Mittelzahl von 2 Platten.

Von dem Versuch sehen wir, dass die in Gelatine lebenskräftigen Sporen in 8·5 Procent Alkoholmischungen allmählich sehr bedeutend an Zahl abnehmen, die davon entwickelten Colonieen waren abnorm klein und verspätet, dass dieses aber der Wirkung von Alkohol nicht zuzuschreiben sein durfte, da dieselbe Verminderung in dest. Wasser ohne Alkohol eintritt. Dagegen scheint von dem Versuche hervorzugehen, dass Bouillon mit 8·5 procentigen Alkohol ein besseres Conservirungsmittel für Sporen sei als destillirtes Wasser. Möglich ist, dass der Alkohol das schnelle Absterben vieler Sporen in Gegenwart von Bouillon verursacht hat. Möglich ist, dass man bei längerer Beobachtungszeit oder bei grösserem Alkoholprocent einen sporentödtenden Effect durch in diesem Versuch benutzte Methode nachweisen könnte. Eine solche Untersuchung habe ich leider nicht gemacht.

III. Die entwickelungshemmende Wirkung von Alkohol.

Angaben über die entwickelungshemmende Kraft von Alkohol auf Mikroorganismen trifft man hier und da in der Litteratur, aber meistens wird das Thema nur nebensächlich behandelt. Bucholz untersuchte schon 1875 das entwickelungshemmende Vermögen von Alkohol auf „Mikrokokken und Mikrobakterien" einer Tabackinfusion in einer Nährflüssigkeit von 10 Procent Candiszucker, 1 Procent weinsaurem Ammoniak und 0·5 Procent phosphorsaurem Kali. Er fand, dass, wenn das Reagensglas, in dem die Prüfung vorgenommen wurde, offen blieb, 3·2 Procent Alkohol im Stande war die Entwickelung der Bakterien etwas zu verzögern, aber nicht völlig zu hemmen. Wenn die Verdunstung durch einen Quecksilberverschluss verhindert war, trat Hemmung aller Bakterienvegetation schon bei 2 Procent Alkohol ein. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, und die Proben während 10 Tagen beobachtet.



De la Croix untersuchte das entwickelungshemmende Vermögen von Alkohol in Fleischwasser (Fleisch wurde mit Wasser im Verhältnisse 1:40 ausgerührt und nach 24 Stunden ausgepresst). Diese Nährflüssigkeit wurde gekocht oder ungekocht mit Alkohol in verschiedener Menge versetzt, die Proben mit ein Paar Tropfen stark bacillenhaltigen Fleischwassers oder durch Staub von der Luft spontan geimpft, worauf die Proben in offenen Gefässen bei 14 bis 20° C. gelassen wurden. De la Croix fand, dass in einer Fleischwasserkultur die Bakterien bei einem Alkoholgehalt von 4·8 Procent in ihrer Entwickelung gehemmt wurden. Luftinfection kam nicht zu Stande, wenn der Alkoholgehalt des Fleischwassers 5 bis 9 Procent betrug.

In seiner klassischen Arbeit über Desinfection 1881 hat R. Koch unter anderen Desinficientien auch Alkohol einer Prüfung unterzogen. Milzbrandbacillen von an Milzbrand gestorbenen Mäusen wurden vollständig gehindert in Blutserum oder Fleischextractbouillon zu wachsen, wenn diese mit Alkohol zu 8 Procent versetzt waren. Schon bei einem Alkoholgehalt von 1 Procent war das Wachsthum etwas gehindert.

Behring giebt an, dass Anthraxbacillen in Rinderblutserum bei Anwesenheit von 6·6 Procent Alkohol am Auswachsen gehindert werden.

Nach Wasserzug wird die Entwickelung des B. pyocyaneum in Kalbsbouillon durch 65 bis 70 pro mille Alkohol verhindert.

Salzwedel und Elsner erwähnen, dass an Fäden angetrocknete Keime von M. pyogenes aur. bei 37° in 7procent. Alkoholbouillon nicht wachsen. In 5- und 6procent. Alkoholbouillon zeigte sich die Entwickelung erst verspätet.

Klöcker schreibt, dass ein von v. Laër reincultivirter Bacillus, Saccharobacillus pastorianus genannt, der eine Krankheit des Bieres, „das Umschlagen des Bieres“ hervorruft, in seiner Entwickelung in Bier von 7 Procent Alkohol gehemmt wird.

Hayduck hat den Einfluss von Alkohol auf die Bildung von Milchsäure in Brennereimaische studirt. Ein Gehalt von 0·2 Procent Alkohol in der Maische schien nicht nachtheilig zu sein, 0·4 Procent verzögerte dagegen die Gährung, 0·6 Procent hemmte dieselbe vollständig. Die Einwirkung von Alkohol soll bei 50° stattfinden.

Seifert fand, dass der Essigbakterie B. pasteurianum im Hefedekokt, 5 Procent Alkohol enthaltend, nach 2 Tagen eine Haut bildete. Der Essigbakterie B. Kützingianum hatte dagegen unter gleichen Verhältnissen erst nach 5 Tagen dasselbe erreicht. Bei 2 Procent Alkohol bildete die letztere Bakterie eine Haut nach 3 Tagen. Die Untersuchung zeigt die verschiedene Empfindlichkeit der ungleichen Essigbakterien gegenüber Alkohol.

Laurent machte Untersuchungen über die Menge von Alkohol, die nöthig war, um die Vermehrung von Hefezellen bezw. Gährung zu verhindern. Wenn der Gehalt der Würze an Alkohol 10 bis 12 Procent überstieg, wurde jede Entwickelung der Hefezellen unterdrückt.

Nach Duclaux können keine Hefen in Nährflüssigkeiten von 14 bis 15 Procent Alkohol leben. Die gewöhnlichen Hefen der Gährungsbetriebe sind weit empfindlicher. Es giebt ‚wilde' Hefen, auf welchen 3 bis 4 Procent entwickelungshemmend wirken. Nach Duclaux soll Aspergillus niger, in Raulin's Nährflüssigkeit wachsend, 6 bis 8 Procent Alkohol vertragen. Nach Gotschlich hemmt ein Gehalt von 12 Procent Alkohol das Wachsthum der Hefe und bei mehr als 14 Procent sistirt er jede Gährung. Für Mucorhefe soll nach demselben Autor diese Grenze noch viel tiefer bei 3·5 bis 4 Procent (für Mucor Stolonifer schon bei 1·3 Procent) liegen.

Lesage untersuchte die Einwirkung von Alkoholdämpfen auf Sporen von Penicillium glaucum. Wenn solche mit einem Tropfen Gelatine auf einem Objectglas ausgerührt wurden und dieses unter einer Glocke, deren Boden von einer 6- bis 8procent. Alkohollösung bedeckt war, placirt wurde, keimten die Sporen im Gelatinetropfen nicht aus.

Um über die entwickelungshemmende Kraft von Alkohol Klarheit zu gewinnen, habe ich eine grosse Anzahl von Versuchen gemacht, welche alle wiederzugeben der Raum nicht erlaubt. Parallel mit den Alkoholversuchen habe ich in einigen Fällen die Einwirkung von Kochsalz auf Bakterien geprüft. Die Versuche wurden in Bouillon, mit Alkohol oder Kochsalz versetzt, ausgeführt. Die Aussaat war 1—3 Tröpfchen von 24stündigen Bouillonculturen. Die Proben wurden 4 Monate beobachtet. Unten habe ich die Resultate in einer Tabelle zusammengestellt. Völlige Entwickelungshemmung, so dass vor dem Auge keine Trübung entstand, trat bei folgenden Procenten von Alkohol ein:

Tabelle I.

	37°	25°	18—20°	Bemerkungen
Für B. typhi	5 Procent	7 Procent	7 Procent	
„ B. coli	7 „	7 „	7 „	
„ B. prodigiosum . . .	5 „	7 „	7 „	
„ B. pyocyaneum . . .	6 „	7 „	7 „	
„ B. diphtheriae . . .	6 „	7 „	7 „	
„ M. pyogenes aureus .	6 „	8 „	7 „	
„ Heubacillus I (Lab.) .	—	—	8 „	
„ „ II (aus Erde)	—	—	8 „	
„ „ III „	—	—	7 „	



Tabelle I. (Fortsetzung.)

	37°	25°	18—20°	Bemerkungen
Für B. proteus	—	—	7 Procent	
„ Wurzelbacillus . . .	—	—	8 „	
„ B. der Hühnercholera	—	—	7 „	
„ B. fluor. liquefaciens .	—	—	7 „	
„ Vibrio cholerae asiat.	—	—	7 „	
„ gelbe Sarcine a. d. Luft	—	—	8 „	

Um die entwickelungshemmende Grenze zu finden, habe ich die gewöhnliche Methode benutzt. Zuerst habe ich für jede Bakterie zwei Alkoholprocente bestimmt, erstens, wo sie unter den Versuchsbedingungen sicher wächst, zweitens, wo sie auch nach längerer Zeit nicht wächst. Dann habe ich die so gefundenen Alkoholquantitäten um ein halbes Procent vermehrt bezw. vermindert und also zwei um ein halbes Procent von einander geschiedene Zahlen gefunden, die eine, die niedrigere, bei der Wachsthum zu Stande kommt, die andere, bei welcher jede Entwickelung ausbleibt. In der Tabelle bedeuten also die Zahlen z. B. für B. typhi, dass bei 5 Procent keine Entwickelung bei 37° erfolgt, dass dagegen bei 4·5 Procent das Bacterium wächst; bei 25° wächst das Bacterium bei 6·5 Procent, aber nicht bei 7 Procent u. s. w.

Für alle die untersuchten Bakterien gilt also die Regel, dass sie im betreffenden Nährboden bei 8procent. Alkohol nicht mehr wachsen, und weiter gilt für alle, dass sie bei 4·5procent. Alkohol zur Entwickelung kommen. Zwischen diesen Grenzen 4·5- und 8procent. Alkohol liegen für alle die in diesem Versuch geprüften Mikroorganismen die Stufen, oberhalb welchen kein Wachsthum mehr zu Stande kommt. Unter einigen Umständen liegt das entwickelungshemmende Alkoholprocent näher der niedrigeren Grenze, unter anderen der höheren näher. Am wenigsten empfindlich für Alkohol schien in dem Versuche die gelbe Sarcine, die in 7procent. Alkohol noch recht üppig wuchs. Für die Mehrzahl der untersuchten Bakterien (einige von ihnen sind in der Tabelle nicht angegeben) war 7procent. Alkohol die äusserste Grenze, wo eine Entwickelung nicht mehr stattfand. Schon bei niedrigeren Alkoholprocenten, lange ehe man zu der Hemmungsgrenze gekommen war, konnte das Wachsthum der Alkoholbouillonculturen sich deutlich beeinflusst zeigen.

In den folgenden Capiteln werde ich die Erfahrung über diesen Stoff erweitern. In der Litteratur wird im Allgemeinen die Ansicht ausgesprochen, dass die Mikrokokken (und Sarcinen) gegen äussere Beeinflussungen resistenter sind als Bakterien und vegetative Formen der Bacillen. Etwas Derartiges scheint nicht aus meinen Untersuchungen



hervorzugehen. Die Sarcine war hier die resistenteste von allen gegen Alkohol und die Mikrokokken zeigten grössere Resistens als mehrere von den Bakterien. Doch zeigten sich Bakterien und Bacillen öfters ebenso widerstandskräftig wie jene.

Tabelle II.

Vergleich zwischen 1 Monat alten Bakterienculturen, theils in gewöhnlicher Bouillon, theils in 4·5 procent. Alkoholbouillon und theils in Kochsalzbouillon (in 100 ^{ccm} Bouillon sind 5 ^{grm} von chemisch reinem Kochsalz gelöst), bei 25° C. gewachsen. Dieselben Versuchsbedingungen, die früher angegeben worden sind:

	Bouillon	4·5 proc. Alkoholbouill.	5 proc. NaCl-Bouillon
B. typhi	++	+	+++
B. coli	++	+	+++
B. prodigiosum . .	++	+	+++
B. pyocyaneum . .	++	+	++
B. diphtheriae . .	++	+	+++
M. pyogenes aureus .	++	+	+++

In 10 procent. Kochsalzbouillon sind alte Culturen von B. prodigiosum und M. pyogenes aureus ebenso kräftig entwickelt, wie dieselben Culturen in Bouillon ohne Alkohol oder Kochsalz.

Obgleich das Kochsalz in etwas höherem Procent als Alkohol vorkam, zeigte es sich jedoch für mehrere Arten, wie der obenstehende Versuch lehrt, weniger schädlich für das Bakterienleben als der Alkohol. In mehreren Kochsalzculturen trat das mikroskopisch sichtbare Wachsthum einige Tage später ein, als in den 4·5 Procent Alkohol enthaltenden Culturen, wuchsen aber allmählich kräftiger als die anderen, und sogar kräftiger als die Controlculturen ohne Alkohol oder Kochsalz. Besonders deutlich kam dieses zum Vorschein in den Culturen von M. pyogenes aureus, B. diphtheriae und B. prodigiosum. Was die Culturen der letzterwähnten Bakterie angeht, war bei 5 Procent Kochsalz nicht nur die Wachsthumsdichtigkeit, sondern auch die Pigmentbildung erheblich grösser als in der Controle. Bei 10 Procent Kochsalz war die Pigmentirung unbedeutend. In den Kochsalzbouillonculturen schienen die Individuen etwas schleimig mit einander verbunden zu sein. Bei Schütteln der Culturen ringelten sich nämlich die Bakterienmassen, das eine Ende am Glase festsitzend, in Form von ziemlich zäh zusammenhängenden, spiralig gewundenen Säulen vom Boden des Reagensglases in die Flüssigkeit hinauf. B. pyocyaneum, das in Kochsalz sonst üppig wuchs, bildete dort nur spärlich von Pigment. Dieses im Vorbeigehen. Es ist deutlich, dass das Kochsalz viel weniger entwickelungshemmende Einwirkung ausübt als Alkohol.



Weiter habe ich die Einwirkung von Alkohol auf anaërobe Bakterien (Buttersäurebacillen, Bacillus des malignen Oedems, Rauschbrandbacillen) in Milch, auf Penicillium glaucum in Rohrzuckerlösungen, Blutserum und Würze und auf eine Torula in Traubenzuckerbouillon geprüft.

Das Wachsthum von Rauschbrandbacillen und Bacillen des malignen Oedems, von Traubenzuckeragar geimpft, wurde in Milch (hohe Schicht) bei 37° in Gegenwart von 8 Vol.-Procent Alkohol völlig gehemmt. Bei 5 Procent kam Entwickelung zu Stande. Die Milch wurde in Gegenwart von 5 Procent Alkohol von den Bacillen unter alkalischer Reaction coagulirt und peptonisirt, beides vermindert und verspätet bei Vergleich mit der Controle.

Fäces, die reichlich Sporen eines Buttersäure bildenden Bacillus enthielten, wurden mit Wasser ausgerührt, und bis zu 100° C. erwärmt und bei dieser Temperatur kurz gehalten. Von der Aufschwemmung wurden dann Milchproben geimpft (Controle ohne Alkohol, Proben mit 1, 3, 5 und 8 Procent Alkohol). Die Controle, die Proben mit 1 und 3 Procent Alkohol waren in 24 Stunden (bei 37°) charakteristisch vergohren, ebenso in 48 Stunden die Probe mit 5 Procent Alkohol. Die 8 Procent Alkohol enthaltende Probe blieb dagegen während mehreren Monaten unverändert.

Sporen von Penicillium glaucum wurden in Rohrzuckerlösungen bei 25° von Alkohol beeinflusst. Von 8 Procent Alkohol wurde das Keimen der Sporen völlig verhindert. In weniger concentrirten Rohrzuckerlösungen kam die Einwirkung von Alkohol schwächer zum Vorschein als in den concentrirteren. In Gegenwart von 1 Procent Alkohol wurde das Keimen der Sporen in 1 und 5 procent. Zuckerlösungen gar nicht, in 10 bis 20 bis 30 procent. ein wenig, in 50 procent. Lösungen mehrere Tage aufgehalten. In Gegenwart von 5 Procent Alkohol war das Wachsthum der Culturen bei allen Concentrationsgraden des Zuckers sehr kümmerlich und verspätet, in 1 und 5 procent. Zuckerlösungen einige Tage, in 10 bis 20 bis 30 procent. 3 bis 4 Wochen verspätet, in den 50 procent. Lösungen kam ein Wachsthum während 5 Monate langer Beobachtung gar nicht zum Vorschein. Bei 10° C. erwies sich nach $1^1/_2$ Monaten kümmerliches Wachsthum in Gegenwart von 5 Procent Alkohol und 5 Procent Zucker. Bei höherer Procentualität der Zuckerlösungen konnte bei der genannten Alkoholprocente und Temperatur makroskopisches Wachsthum nicht beobachtet werden, obgleich Controlculturen ohne Alkohol noch ziemlich üppig gediehen. Die gleichen Resultate, betreffend die entwickelungshemmende Wirkung auf Sporen von Penicillium glaucum, hat der Alkohol in Pferdeblutserum und Würze gegeben; bei 8 Proc. Alkohol bleibt jedes Wachsthum aus, bei 5 Procent tritt es verspätet und kümmerlich zu Tage.



Eine Torula, an Traubenzuckerbouillon angewöhnt, wurde in ihrem Wachsthum von 5 Procent Alkohol bei 25° stark beeinflusst; in 8·5 Procent Alkohol kam makroskopisches Wachsthum nicht zum Vorschein.

Behring (1) hatte bei seinen Versuchen über die entwickelungshemmende Einwirkung von Sublimat auf Milzbrandkeimen in Blutserum gefunden, dass es nicht gleichgültig ist, wenn man mit Bacillen oder Sporen impfte. Die Sporen keimten in der Blutserummischung $HgCl_2$ 1 : 12 500 nach 2 × 24 Stunden aus, die Bacillen wuchsen in einer Blutserummischung $HgCl_2$ 1 : 15 000 erst nach 3 × 24 Stunden. Das Wachsthum der Bacillen wurde also dabei leichter gehemmt als das Keimen der Sporen. Um zu untersuchen, wie sich Anthraxbacillen und -Sporen in dieser Beziehung zu Alkohol verhielten, wurde der folgende Versuch gemacht:

Versuch V.

Aussaat: Anthraxbacillen aus der Milz einer an Milzbrand frisch gestorbenen Maus. Anthraxsporen einer 3 Wochen alten Agarcultur. Sporen und Bacillen von demselben Anthraxstamm.

Nährboden: Bouillon mit 5 procent. Alkohol versetzt.

		Wachsthum nach Tagen				
		1	2	3	4	45
37°	Sporen	—	—	—	—	—
	Bacillen . . .	—	—	(+)	+	+
25°	Sporen	—	—	+	+	+
	Bacillen . . .	+	+	+	+	+
18°	Sporen	—	—	—	—	+
	Bacillen . . .	—	—	(+)	+	+

Von demselben Alkoholprocent wird also das Auskeimen der Sporen stärker gehemmt als das Wachsthum der Bacillen. Bei 37° kam das Auskeimen der Sporen gar nicht zum Vorschein, während die Bacillen schon am dritten Tage gewachsen waren. Aehnliches bekommt man bei 25° und 18°. Zu der verschiedenen Einwirkung der Temperaturen auf die Hemmung werde ich unten zurückkommen.

Wenn man Alkohol auf junge, schon im Wachsthum begriffene Culturen einwirken lässt, können sich diese unter Umständen bei etwas grösserer Alkoholmenge vermehren als wenn sie frisch geimpft mit Alkohol in Berührung kamen. Die 6 ersten Bakterienarten der Tabelle, Seite 320, scheinen bei 37° auch als wachsende Culturen nicht höhere Alkoholprocente zu vertragen als diejenigen, welche dort angegeben sind. Bei Zimmertemperatur dagegen scheinen sich einige unter den erwähnten Verhältnissen noch bei denjenigen Procenten spärlich vermehren zu können, welche dort als vollständig entwickelungshemmend bezeichnet sind. Die



entwickelungshemmenden Procente müssen unter letzteren Verhältnissen ein wenig erhöht werden. Dieses habe ich auf die Weise demonstrirt, dass von jeder Bakterie zwei gleiche 12stündige Culturen in Bouillon hergestellt sind; die eine habe ich durch Erhitzung getödtet, die andere mit Alkohol versetzt. Durch Vergleich der Durchsichtigkeit der Culturen und durch directe mikroskopische Berechnung der Keime habe ich mir ein Urtheil gebildet, ob Entwickelung später stattgefunden sei oder nicht

Im vorigen Capitel habe ich daran erinnert, wie die bakterientödtende Kraft eines Desinfectionsmittels bei geringer Erhöhung der Temperatur zunimmt. Für die hemmende Kraft eines Mittels sollte eine andere Regel gelten: Die Hemmungsleistung werde bei zunehmender Temperatur abgeschwächt. Behring (1) hatte nämlich gefunden, dass die entwickelungshemmende Wirkung auf Milzbrandkeime von Sublimat bei Brüttemperatur erst etwa bei 10 Mal stärkerer Concentration auftrat, als bei Zimmertemperatur von 16 bis 18° C. Auf diese und ähnliche Beobachtungen gestützt, formulirt Behring (1) S. 16 das Gesetz für das Entwickelungshemmen auf folgende Weise: „Die letztere (die entwickelungshemmende Wirkung von Desinfectionsmitteln) ist — wenigstens bei denjenigen Bakterien, die zu ihrem Wachsthum höherer Temperaturgrade bedürfen — um so geringer, je mehr sich die Temperatur der Brütwärme nähert". Diese Behring'sche Lehre von verringerter Leistung entwickelungshemmender Mittel bei höheren Temperaturen gilt in der Litteratur als allgemeine Regel für die Desinfectionsmittel. Oefters habe ich bei meinen Versuchen diese Lehre zu bestätigen Gelegenheit gehabt. Das gilt besonders bei kurzer Beobachtungszeit der Versuche. In anderen Fällen — speciell bei längerer Beobachtung der Culturen und bei gewissen Bakterien — bin ich zu Resultaten gekommen, die gegen eine Verallgemeinerung des Behring'schen Gesetzes von der Entwickelungshemmung sprechen.

Die Entwickelungshemmung ist natürlicher Weise, wie auch Behring hervorhebt, von zwei Factoren abhängig: von der Kraft des Desinfectionsmittels und von der Activität des Protoplasmas. Beide werden von der Temperatur beeinflusst, d. h. beide werden bei erhöhter Temperatur verstärkt. In Uebereinstimmung mit der Behring'schen Lehre müsste die Kraft der Desinfectionsmittel wenigstens bis zur Brüttemperatur und den Bakterien gegenüber, die dort ihr Optimum haben, immer in geringerem Grade zunehmen als die Activität des Protoplasmas. Wenden wir uns zur Tabelle I, wo die Culturen 4 Monate beobachtet wurden, so finden wir, dass das Wachsthum des B. typhi bei 37° von 5 Procent Alkohol gehemmt wird, das Wachsthum des B. diphtheriae und des B. pyocyaneum von 6 Procent, während bei 25 und 20° die Hemmung derselben Bakterien erst bei 7 Procent Alkohol zu Stande kommt. Im Versuch V werden



Milzbrandsporen bei 37° von 5 Procent Alkohol am Auskeimen verhindert, während dieses bei 25 und 18° vor sich geht. Hätte die Entwickelungshemmung hier der oben genannten Behring'schen Regel gefolgt, so würde gerade das Gegentheil eingetroffen sein. In der Tabelle I sollte das Wachsthum der Bakterien bei 37° erst von einem höheren Alkoholprocent als bei den niedrigeren Temperaturen gehemmt worden sein. Im Versuch V hätten die Sporen eher bei der höheren Temperatur als bei den zwei niedrigeren keimen sollen.

Das oben besprochene Gesetz von Behring für das Entwickelungshemmen war unter der Bedingung gültig, dass die beeinflussten Bakterien für ihr Wachsthum höherer Temperaturen bedurften. Es ist ja selbstverständlich, dass Bakterien, die in Brüttemperatur nicht so gut gedeihen, dann nur Schaden von der Wärme haben. Im folgenden Versuch findet man, wie sich die Activität des Protoplasmas, die Vermehrungsenergie einiger der geprüften Bakterien zu verschiedenen Wärmegraden verhält.

Versuch VI.

Je 10 ccm Bouillon in Reagensgläsern von der gleichen Weite werden mit gleichen Mengen (eine Oese) 36 stündiger Bouillonculturen der unten erwähnten Bakterien geimpft und bei den angegebenen Temperaturen hingestellt.

	Das Wachsthum der Culturen nach								
	1 Tag			3 Tagen			10 Tagen		
	37°	25°	18°	37°	25°	18°	37°	25°	18°
Milzbrandsporen	++	+	—	+++	++	+	+++	+++	++
B. pyocyaneum .	+++	++	—	+++	++	+	+++	+++	++
M. pyogenes . .	+++	++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	++
B. diphtheriae .				+++	++	+	+++	++	+
B. typhi . . .	+++	(+++)	++	+++	+++	++	+++	+++	++
B. coli	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	++

Aus dem Versuche sieht man, dass die Culturen bei 37° die ersten Tage kräftiger wachsen, dass die Culturen bei 25° allmählich die annähernd gleiche Entwickelung erreichen, dass bei 18° aber das Wachsthum deutlich zurückbleibt.

Im vorigen Capitel haben wir gesehen, wie die bakterientödtende Wirkung von Alkohol bei den niedrigeren Temperaturgraden gering ist, allmählich aber steigt und wie diese Wirkung gegen 37° in bedeutend hohem Grade zunimmt. Die Ergebnisse, die im Versuch V und in der Tabelle I sich zeigen, müssen — entgegen dem Behring'schen Gesetz — so gedeutet werden, dass Alkohol bei 37° den betreffenden Bakterien gegenüber durch die erhöhte Temperatur so viel Desinfectionskraft ge-



wonnen hat, dass die bei dieser Temperatur sonst hohe Vermehrungsenergie der Bakterien paralysirt wird. Bei der niedrigen Temperatur durfte das Desinfectionsvermögen der benutzten Alkoholmischung so schwach sein, dass eine Entwickelung trotz der geringen Wachsthumsenergie zu Stande kommen kann.

Tabelle III.

5 procentige Alkohol-Bouillonculturen.

	Wachsthum nach					
	2 Tagen		14 Tagen		60 Tagen	
	37°	20°	37°	20°	37°	20°
B. typhi . .	—	+	—	++	—	+++
B. coli . . .	+	+	++	++	+++	+++
B.pyocyaneum	(+)	+	(+)	++		
M. pyogenes .	++	+	+++	++	+++	+++
B. diphther. .	++	(+)	++	+	++	+++

Tabelle IV.

6 procentige Alkohol-Bouillonculturen.

B. typhi . .	—	(+)	—	+	—	+++
B. coli . . .	(+)	(+)	+	+	+	+++
B.pyocyaneum	—	—	—	+	—	+++
M. pyogenes .	+	(+)	++	+	+++	+++
B. diphther. .	—	—	—	(+)	—	+++

Aus der Tabelle III geht hervor, dass nach 2 Tagen in Culturen von B. typhi und B. pyocyaneum bei der höheren Temperatur die Hemmung grösser ist, dass bei M. pyogenes und B. diphtheriae dieselbe dabei kleiner als bei der niedrigen Temperatur ist. Bei B. diphtheriae derselben Tabelle tritt die Hemmung nach längerer und kürzerer Zeit ungleich hervor. Noch nach 14 Tagen ist die Entwickelung stärker bei 37° als bei 20°; bei längerer Beobachtung haben sich die Verhältnisse verändert, so, dass bei 20° das Wachsthum derjenigen bei 37° übertrifft. Sieht man die Proben B. diphtheriae, 5 und 6 Procent Alkohol enthaltend, an, so findet man nach 14 Tagen in der 5 procentigen Probe gerade die entgegengesetzten Verhältnisse gegen diejenigen in den 6 Procent Alkohol enthaltenden. In diesen ist die Entwickelung bei der niedrigen Temperatur kräftiger, in jenen bei der höheren. Analoges, betreffend verschiedenen Einfluss der Temperatur auf die Hemmung bei verschiedener Concentration, habe ich auch bei B. typhi gefunden. In 3 procentiger Alkoholbouillon war die ersten Tage das Wachsthum kräftiger bei 37° als bei 20°. Bei 5 procentigem Alkohol ist unter sonst gleichen Umständen



völlige Hemmung bei 37° eingetreten, während bei 20° Wachsthum noch zu Stande kommt.

Die obenstehenden Tabellen zeigen also, wie bei Erhöhung der Temperatur die hemmende Wirkung von Alkohol sich nicht bei allen Bakterien auf die gleiche Weise äussert, wie diese Wirkung in hohem Grade von der Zeit der Beobachtung abhängig ist und wie auch die Concentration des Alkohols dabei eine Rolle spielen kann.

Um einen genaueren Einblick in die entwickelungshemmende Wirkung vom Alkohol bei verschiedenen Temperaturen zu erhalten, wurden Versuche, durch vergleichende Keimzählungen und Säurebestimmungen diese Wirkung festzustellen gemacht. Zu den Zählungsversuchen wurde B. typhi, zu den Titrirungsversuchen B. coli gewählt. Als Typen mehrerer Untersuchungen dieser Art theile ich folgende drei Versuche mit.

Versuch VII.

Vergleich zwischen dem Wachsthum des Typhusbacillus in gewöhnlicher Bouillon und in Bouillon mit Alkohol zu 5 Procent versetzt bei verschiedenen Temperaturen. In gleich grosse Flaschen wurden gleich grosse Quantitäten von der Nährflüssigkeit gegossen und werden mit derselben Oese einer 24 stündigen Bouilloncultur des B. typhi geimpft. Um zählbare Platten (Agar) zu bekommen, ist eine Oese der Bouillonculturen ohne Alkohol etwa 500 Mal verdünnt worden. Die Colonieenzahlen dieser Platten sind deshalb mit 500 multiplicirt worden. Die Plattenaussaat von der 5 procentigen Alkoholbouillon, ebenso von den Platten, die „sogleich“ gegossen wurden, ist nicht verdünnt worden. Colonieenzählung nach 24 Stunden. Jede Colonieenzahl ist die Mittelzahl von wenigstens zwei Platten.

Bouillon.

	37°	33°	25°	18°
	Berechnete Colonieen von einer Oese			
Sogleich nach der Impfung	50	57	78	63
Nach 1 Tag	4 Mill.	1 Mill.	400 000	500
„ 2 Tagen	7 „	12 „	8 Mill.	123 000
„ 3 „	5 „	—	11 „	296 000
„ 4 „	1·3 „	—	14 „	341 000
„ 5 „	775 500	740 000	5 „	540 000
„ 6 „	986 000	—	1·6 „	691 000
„ 7 „	—	—	—	—
„ 13 „	—	—	—	—
„ 17 „	60 600	120 000	420 000	403 000
„ 34 „	14 000	42 000	81 500	168 000



Bouillon mit 5 Procent Alkohol.

	37°	33°	25°	18°
	Berechnete Colonieen von einer Oese			
Sogleich nach der Impfung	59	67	37	50
Nach 1 Tag	11	100	1509	116
„ 2 Tagen	2	116	46 750	446
„ 3 „	0	708	88 000	7 063
„ 4 „	0	5363	45 800	13 113
„ 5 „	0	3379	50 400	44 051
„ 6 „	—	—	—	—
„ 7 „	0	10	44 082	42 916
„ 13 „	0	0	20 800	81 000
„ 17 „	0	0	14 600	43 000
„ 34 „	0	0	12 300	26 000

Versuch VIII.

Einwirkung von 3 Procent Alkohol bei 37° und 20° auf das Wachsthum von B. typhi. — Alle Proben mit derselben Oese einer 24 stündigen Typhuscultur geimpft.

Controle: Typhuscultur in Bouillon ohne Alkohol.

3 Proc. Alkohol: „ „ „ mit 3 Procent Alkohol.

Colonieenzahlen in Agarplatten, mit $^1/_{500}$ Oese Bouilloncultur geimpft.

		Nach Tagen			
		1	2	3	6
37° C.	Controle . . .	837	4550	1612	488
	3 Proc. Alkohol	98	258	287	381
20° C.	Controle . . .	40	640	820	1706
	3 Proc. Alkohol	18	620	640	1457

Jede Colonieenzahl die Mittelzahl von wenigstens zwei Platten. Dasselbe gilt von allen Versuchen mit Plattenzählungen.

Versuch IX.

Einwirkung von 5 Procent Alkohol bei 37° und 20° auf die Säurebildung von B. coli in Traubenzuckerbouillon. Aussaat: 1 Tropfen 24 stündiger Bouilloncultur. Gummihütchenverschluss.

100 ccm der ungeimpften Traubenzuckerbouillon brauchen für ihre Neutralisation 6 ccm $^1/_{10}$ N.-HCl. Indicator: die erste Bläuung eines rothen Lackmuspapieres.

		Titrirung nach 1 Tag.	Titrirung nach 8 Tagen.
37°C.	Controle	16 ccm $^1/_{10}$ N.-NaOH	13·8 ccm $^N/_{10}$ NaOH, für die Neutralis. von 100 ccm der Cult. nöthig.
	5 Proc. Alk.	2.2 ccm „	3·4 „ „ „ „
20°C.	Controle	5 „ „	15·4 „ „ „ „
	5 Proc. Alk.	5·2 ccm $^1/_{10}$ N.-HCl	5·6 „ „ „ „



Was zuerst das Wachsthum des Typhusbacterium in Bouillon (ohne Alkohol) betrifft, verhält sich dieses bei den verschiedenen Temperaturen recht ungleich. Bei 37° ist das Wachsthum am ersten Tage erheblich kräftiger als bei den niedrigeren Wärmegraden. Das Maximum der lebenden Individuen fällt am zweiten Tage ein, sinkt den nächsten Tag relativ unbedeutend, um sich dann sehr rapide zu vermindern. Ungefähr das Gleiche ist in der bei 33° gewachsenen Cultur wahrzunehmen. Bei 25° ist die Zahl der lebenden Keime schon am zweiten Tage recht bedeutend, steigt allmählich und erlangt das Maximum erst einige Tage nach der Aussaat, wonach die Bakterienzahl wieder abnimmt, aber weniger rapide als bei den vorher erwähnten Temperaturen. Das Maximum von 25° übertrifft das von 37° und 33°. In der Cultur von 18° sehen wir annähernd die gleiche Wachsthumscurve wie in derjenigen von 25°, nur ist das Maximum kleiner und noch mehr verschoben, die dem Maximum folgende Verminderung der Individuenzahl erfolgt noch mehr zögernd wie bei 25°. Die Wachsthumsgeschwindigkeit des B. typhi ist also am grössten bei 37°. Dieses wurde auch durch Centrifugiren von in gleicher Weise angeordneten Parallelculturen bestätigt. Das Centrifugat der Cultur von 37° ist den ersten Tag deutlich grösser als das von 33°, dieses grösser als dasjenige von 25°, dieses wieder viel ansehnlicher als das von 18°. Wenn man dagegen nach einigen Tagen centrifugirt, findet man, dass die maximale Ernte nicht bei 37°, sondern bei 25° zu finden ist. Bei 18° ist nicht nur die Wachsthumsgeschwindigkeit, sondern auch die gesammte Zahl der während einer gewissen Zeit gebildeten Keime geringer, als bei den höheren Temperaturen.

Etwas Analoges findet man für das Wachsthum des B. coli, wenn dieses durch die Bestimmung des Säuregehaltes der Culturen geschätzt wird. Nach einem Tage ist der Säuregehalt bedeutend grösser bei 37°, als bei 20°, nach 8 Tagen ist er bei 20° beinahe ebenso gross geworden wie bei 37° nach einem Tage.

Diese Ergebnisse sind in vergleichbaren Theilen analog mit dem, was Müller, Gotschlich und Weigang bei ihren Untersuchungen von Typhus- und Choleraculturen entdeckt haben. Müller fand, dass die Wachsthumsgeschwindigkeit des B. typhi bei 37° schon nach 24 Stunden erheblich gehemmt war. Gotschlich und Weigang machten dieselben Beobachtungen für Choleravibrionen. Durch Plattenzählungen konnten sie sich überzeugen, dass diese sich bei 37° während der ersten Stunden sehr schnell entwickelten. Zwischen 12 bis 20 Stunden trat nicht nur Verlangsamung des Wachsthums, sondern sogar ein schnelles Absterben ein. Nach 2 Tagen lebten nur 7·43 Procent der gesammten in der Cultur befindlichen Bakterien, nach 3 Tagen nur 0·8 Procent. Wenn



die bei 37° während 12 bis 20 Stunden gewachsene Cultur in Zimmertemperatur gestellt wurde, blieben die Bakterien lange bei der annähernd gleichen Zahl. Wenn die Cultur bei 22° wächst, wird das Maximum erst am zweiten Tage erreicht und dieses Maximum übertrifft das Maximum von 37° erheblich. Die Abnahme erfolgt bedeutend langsamer wie bei 37°.

Unter dem Temperaturoptimum versteht man im Allgemeinen den Wärmegrad, bei welchem die Entwickelung am schnellsten vor sich geht. Wie die Litteratur gelehrt hat und meine Untersuchungen bestätigt haben, giebt es Bakterien, die bei niedrigeren Temperaturen ein zweites Optimum besitzen, wo das Wachsthum weniger schnell vor sich geht, aber wo allmählich sogar mehr Keime gebildet werden können als bei der höheren Temperatur. Nebst der geringeren Einwirkung der Temperatur hat dieses Verhältniss dazu beigetragen, dass bei niedrigeren Temperaturen die Entwickelung durch den Alkohol öfters weniger gehemmt war als bei den höheren Wärmegraden.

Sieht man nach, wie sich in den Versuchen die Wirkung von Alkohol bei verschiedenen Temperaturen verhält, ergiebt sich Folgendes. Im Versuche mit 5 Procent Alkohol bleibt bei 37° trotz der grossen Wachsthumsenergie der Typhusbakterien bei dieser Temperatur alles Wachsthum aus. Bei 33° kommt es zu einer kümmerlichen Vegetation, die bald sistirt, wonach die Keime schnell absterben. Bei 25° wächst die Cultur ziemlich reichlich. Bei 18° ist das Wachsthum in der 5 procentigen Alkoholcultur zuerst spärlich. Man sieht aber, wie die Cultur allmählich kräftiger wird und zuletzt derjenigen bei 25° gleichkommt.

Bei 37° wird also das Wachsthum einer Typhuscultur von demselben Alkoholprocent völlig gehemmt, wo bei niedrigeren Wärmegraden Entwickelung zu Stande kommt. Die entwickelungshemmende Wirkung von Alkohol wird also hier — gegen die Regel — bei erhöhter Temperatur gesteigert.

Am ersten Tage des Versuches mit 3 Procent Alkohol ist die Hemmung bei Zimmertemperatur weit stärker als bei 37°. Dieses stimmt also ganz mit dem Behring'schen Gesetz über das Entwickelungshemmen: Abgeschwächte Wirkung des Alkohols bei erhöhter Temperatur überein. Nach 6 Tagen aber ist die Vegetation bei 20° in Bouillon mit 3 Procent Alkohol deutlich dichter wie in derjenigen von 37°, was sich auch durch Plattengiessen bestätigt, in dem die Zahl der lebenden Keime in ersterer vier Mal derjenigen in der letzteren Probe übertrifft.

Das Gleiche ergiebt sich von dem Versuch IX mit B. coli. Bei 20° ist nämlich am ersten Tage die Säurebildung der Alkoholbouilloncultur viel stärker gehemmt als in der Probe bei 37°, also ganz nach dem Behring'schen Gesetze. Ganz anders sind die Verhältnisse nach einigen



Tagen. In denselben Culturen hat sich bei 20° eine Acidität von 5·6 $^{n}/_{10}$ Säure, bei 37° nur 3·4 ^{ccm} entwickelt. Bei der höheren Temperatur zeigt sich nunmehr das Desinfectionsmittel kräftiger hemmend, was mit dem Behring'schen Gesetze nicht übereinstimmt.

Diese Befunde sind nach dem, was über die Wachsthumsverhältnisse bei den verschiedenen Temperaturen bekannt ist, folgender Weise zu erklären. Eine Bouilloncultur von Typhusbakterien mit Alkohol versetzt zeigt sich bei 37°, wie eine derartige ohne Alkohol, schon die ersten Tage etwa maximal entwickelt. Eine ähnliche Cultur bei Zimmertemperatur befindet sich aber mehrere Tage am aufsteigenden Aste der Wachsthumscurve und kann dann als schwach entwickelt erscheinen im Vergleich mit der Cultur bei 37°, welche sich ja auf dem Höhepunkt ihres Wachsthums befindet. Wenn aber die Alkoholcultur bei Zimmertemperatur nach einigen Tagen ihr Maximum erreicht hat, kann sie wegen der bei diesen Wärmegraden geringen Energie des Antisepticum bei relativ grossem Vermehrungsvermögen der Bakterienzellen nunmehr kräftiger zu Tage treten als diejenige bei 37°. Auf analoge Weise ist die Einwirkung der verschiedenen Temperaturen auf das Hemmen in Culturen von B. coli zu erklären. Wenn nun aber das Desinfectionsmittel in einem noch höheren Procent genommen wird, kommt bei der höheren Temperatur wegen dort erhöhter Energie des Mittels keine Entwickelung zu Stande; bei niedrigerem Wärmegrade dagegen, wo das Vermehrungsvermögen recht gross ist, und das Desinfectionsmittel erheblich schwächer einwirkt, kann Entwickelung allmählich erscheinen.

Von dem Versuche VII erhält man recht gute zahlenmässige Angaben über die Steigerung der Desinfectionswirkung bei erhöhter Temperatur. Wenn die Maxima der Colonieenzahlen der Culturen ohne und mit Alkohol mit einander verglichen werden, ergiebt sich Folgendes. Die Colonieenzahlen der Culturen ohne Alkohol verhalten sich zu denen der Culturen mit Alkohol bei 33° etwa wie 2500:1, bei 25° wie 150:1, bei 18° wie 8:1. Als Ausdruck für die Vitalität der Bakterienzellen bei den verschiedenen Temperaturen 33°, 25° und 18° ergeben sich die Zahlen 17:20:1, die Verhältnisse zwischen den Zahlenmaxima der bei den verschiedenen Temperaturen gewachsenen Colonieen angebend. Die Zahlen sind zwar nur annähernd exact und der Berechnungsgrund vielleicht nicht ganz einwandsfrei, aber man erhält durch sie jedoch eine Vorstellung, wie erheblich eine relativ geringe Erhöhung der Temperatur die entwickelungshemmende Kraft im Vergleich mit dem Vermehrungsvermögen der Bakterien steigern kann.

Die Schlussfolgerungen, zu denen ich gekommen bin, betreffend die Einwirkung der Temperatur auf die entwickelungshemmende Kraft von



Alkohol in Culturen der oben erwähnten Bakterien sind folgende. Kommt in einer mit Alkohol versetzten Cultur bei 37° Entwickelung zu Stande, wird dieses auch bei hinreichend langer Beobachtung bei Zimmertemperaturen geschehen. Bei 37° kann bei Alkoholprocenten, bei denen Entwickelung zu Stande kommt, diese zuerst kräftiger erscheinen als in gleichen Culturen bei Zimmertemperatur, allmählich aber kann die Entwickelung in letzteren Culturen derjenigen in ersteren gleich kommen oder sogar kräftiger werden. Setzt man Alkohol in immer grösseren Procentzahlen zu, kann er bei höheren Temperaturen vollständige Hemmung in demselben Procente bewirken, in welchem bei niedrigeren Wärmegraden Wachsthum noch zum Vorschein kommt.

IV. Die Wachsthum beschränkende Wirkung von Alkohol.

In dieser Abtheilung habe ich die Versuche zusammengestellt, in welchen Alkohol in geringerer Menge zur Wirkung kam als diejenige, welche zu vollständigem Entwickelungshemmen führte. Die Methoden, die ich benutzt habe, um den Einfluss von Alkohol auf die Bakterienculturen zu studiren, sind folgende. Erstens kommt die makroskopische Prüfung: Vergleich zwischen der Dichtigkeit der in Bouillon mit und ohne Alkohol gewachsenen Culturen. Zweitens: Abschätzung der Bakterienmenge der Culturen durch Centrifugiren. Drittens: Bestimmung durch Titrirung der bei verschiedenen Alkoholprocenten gebildeten Säure. Viertens: Bestimmung der Zahl der lebenden Bakterien durch Plattenzählungen.

Von der Einwirkung von diesen kleineren Mengen von Alkohol habe ich schon in der Abtheilung, wo von der bakterientödtenden Kraft die Rede war, eine Andeutung gemacht. Es kam dann zum Vorschein, dass Alkohol bei 37° in 5 Procent starke, in 4 und 3 Procent schwächere, in 1 und 2 Procent gar keine Beschleunigung des Bakterientödtens bewirkte.

Wenn man eine Serie von Bouillonculturen des B. typhi beobachtet, wo Alkohol in 0·5—1—2—3—5 Procent zur Einwirkung kommt, findet man beim Vergleich mit der Controlcultur ohne Alkohol schon, wenn die bei 25° gewachsenen Culturen nur 1 Tag alt sind, keinen merkbaren Unterschied zwischen der Controle und den Proben mit $^1/_2$ und 1 Procent Alkohol. Am zweiten Tage ist auch in der 2procent. Probe kein Unterschied von den vorher erwähnten zu bemerken. Nach einigen Tagen ist auch die Probe mit 3 Procent Alkohol so dicht gewachsen, dass die Entwickelung kaum geringer als in den Proben mit kleineren Alkoholprocenten erscheint. Proben von 4 und 5 Procent können auch allmählich recht erheblich auswachsen, gewinnen jedoch nie dieselbe Dichtigkeit wie die



vorher erwähnten Culturen. Das oben Gesagte, betreffend die kleineren Alkoholprocente bis 3 Procent bei 25°, gilt allen den von mir in dieser Beziehung geprüften Bakterien. Für Bakterien, die wie z. B. Bact. coli und M. pyogenes aureus etwas resistenter gegen Alkohol sind, ist der Procent, bei welchem die Entwickelung zu derselben Dichtigkeit wie in der Controle ohne Alkohol kommt, wenigstens um 1 Procent höher als 3 Procent.

Das Centrifugiren gab dasselbe Resultat wie die makroskopische Prüfung. Zwei Serien von Bouillonculturen des B. typhi, die mit gleichen Mengen von Alkohol versetzt und sonst auf möglichst gleiche Weise hergestellt waren, wurden centrifugirt, die eine Serie als die bei 25° gewachsenen Culturen 1 Tag alt, die andere als sie 5 Tage alt waren. Beim Centrifugiren wurde so verfahren. Gleich grosse Volumina der Culturen wurden in möglichst gleichen, spitzigen Röhrchen centrifugirt. Die Centrifugirung wurde jedes Mal, bei maximaler Fahrt von 6000 Umdrehungen pro Minute, Dampfdruck 20 Pfund, 10 Minuten fortgesetzt. In der Serie, deren Proben nach einem Tag centrifugirt wurden, waren die Bodensätze der Controle, von den Culturen mit $^1/_2$ und 1 Procent Alkohol gleich mächtig; in der Probe mit 5 Procent Alkohol war kaum ein Bodensatz zu sehen. In der Serie, deren Proben nach fünftägigem Wachsthum centrifugirt wurden, kam der Bodensatz der Probe mit 3 Procent Alkohol ebenso gross wie in den Culturen mit 1 und $^1/_2$ Procent und derjenigen ohne Alkohol vor. Von der Cultur mit 5 Procent Alkohol war der Bodensatz erheblich geringer. — Nach den makroskopischen Prüfungen und den Centrifugirungen sollte also in den Culturen bei 3 Procent Alkohol deutliche Hemmung den ersten Tag des Wachsthums zu constatiren sein; nach einigen Tagen dagegen wäre von 3 Procent kein Wachsthumshinderniss zu bemerken. Bei 5 Procent trat dagegen bedeutende Hemmung zu Tage.

Durch die makroskopische Vergleichung der Dichtigkeit der Culturen und durch das Centrifugiren gewinnt man ein ziemlich genaues Urtheil über die Grösse der Hemmung. Als Vorproben sind für diesen Zweck beide Methoden sehr gut. Um die obenstehenden Resultate aber controliren und eventuell feinere Unterschiede entdecken zu können, habe ich unten einige Versuche angeführt, von welchen ersichtlich wird, in welchem Grade die kleinen Alkoholprocente die Bildung von Säure und die Keimzahl in Zuckerbouillon- und Milchculturen beeinflussen.

Als Indicator bei den Titrirungen auf Säure in Traubenzuckerbouillonculturen habe ich im Allgemeinen die erste Bläuung eines rothen Lackmuspapieres benutzt; als Indicator bei den Titrirungen in Milch mit Phenolphthaleïn versetzt die erste bleibende Nuance von Rosa, die bei dem



Alkalizusatz entstanden ist. Bei den letzteren Titrirungen habe ich theils die Milchproben ohne Weiteres in Arbeit genommen, theils habe ich dieselben erhitzt, das Milchserum abfiltrirt und auf 20 ccm des Filtrats mit Phenolphthaleïn als Indicator titrirt. Im Allgemeinen habe ich sonst grössere Quantitäten 50 bis 100 ccm der Culturflüssigkeiten in Arbeit genommen. Da der Neutralpunkt beider der erwähnten Indicatoren wenigstens innerhalb engerer Grenzen von der einen Titrirung zur anderen derselben Serie schwanken würde, habe ich zuerst den Säuregehalt der verschiedenen Culturen der Serie annähernd bestimmt. Dann alle Proben nach einander unter steter Vergleichung bis zu möglichst dem gleichen Neutralpunkt mit Alkali tropfenweise versetzt. — Unten führe ich zwei Versuche mit B. typhi vor.

Versuch X.

Säurebildung von B. typhi in 1 procentiger Traubenzuckerbouillon bei Gegenwart von Alkohol.

Die Culturen sind bei 25° gewachsen. Zu den Titrirungen wurden jedes Mal 50 ccm der Culturen genommen.

Für die Neutralisation von 100 ccm der Culturen wurden zugesetzt:

Alter der Culturen.

	„Sogleich“	1 Tag
Bouillon ohne Alkohol	6 ccm $^n/_{10}$ HCl	4·8 ccm $^n/_{10}$ NaOH
„ mit 0·5 proc. „	„	4·6 „
„ „ 1 „ „	„	4·4 „
„ „ 2 „ „	„	4 „
„ „ 3 „ „	„	1·7 ccm $^n/_{10}$ HCl
„ „ 5 „ „	„	4·6 „

	5 Tage	11 Tage
Bouillon ohne Alkohol	6·9 ccm $^n/_{10}$ NaOH	7 ccm $^n/_{10}$ NaOH
„ mit 0·5 proc. „	7·2 „	7 „
„ „ 1 „ „	7·2 „	7·2 „
„ „ 2 „ „	7·2 „	7·2 „
„ „ 3 „ „	5·4 „	5·6 „
„ „ 5 „ „	4·3 „	4·4 „

Versuch XI.

Wachsthum des B. typhi in 1 procentiger Traubenzuckerbouillon bei 25° bei verschiedenen Procenten von Alkohol. $^1/_{500}$ Oese der Culturen wurden jedes Mal zur Aussaat genommen. Von jeder Cultur wurden bei den Probenahmen mit oben genannter Dosis je zwei Agarplatten geimpft. Die Plattenculturen wurden bei 37° hingestellt und die Colonieen nach einem Tage gerechnet.



Colonieenzahl nach Tagen:	1	2	6	8
Controle ohne Alkohol	620	620	15	1
Bouillonculturen mit 0·5 Proc. Alkohol . . .	605	496	18	4
" 1 " " . . .	678	649	25	—
" 2 " " . . .	589	558	29	30
" 3 " " . . .	215	246	50	36
" 5 " " . . .	20	103	101	36

Sieht man zuerst den Titrirungsversuch an, so findet man, dass den ersten Tag bei jedem, auch dem geringsten Procent von Alkohol, eine, wenn auch geringe Hemmung zu Stande gekommen ist. Zwischen der Controle und den Proben mit $^1/_2$, 1 und 2 Procent Alkohol ist jedoch der Unterschied nicht besonders gross. Mehr in die Augen fallend ist dieser zwischen 2 und 3 Procent. Bei 5 Procent Alkohol ist den ersten Tag sehr wenig Säure gebildet worden. Beobachtet man die Titerzahl nach 5 Tagen, bemerkt man wie ein Unterschied zwischen der Controle und den Culturen mit 0·5, 1 und 2 Procent Alkohol kaum besteht. Der Sprung zwischen 2 und 3 Procent besteht zwar noch immer, aber ist kleiner geworden. Bei 5 Procent hat sich nunmehr relativ viel Säure gebildet. Nach 11 Tagen sind die Titerzahlen denjenigen vom 5. Tage annähernd gleich.

Der Versuch, die Keimzahlen der Culturen durch Plattengiessen zu schätzen, hat im Grossen dieselben Resultate wie der Titrirungsversuch gegeben. Davon geht nämlich die geringe hemmende Wirkung bis zu 2 Procent Alkohol hervor und es zeigt sich, wie im vorigen Versuch, dass der erste nennenswerthe Zuwachs in der Hemmungswirkung zwischen 2 und 3 Procent Alkohol liegt. — Die Urtheile, die vorher nach der Dichtigkeit der Culturen und nach der Grösse der Centrifugate über die Alkoholwirkungen ausgesprochen worden sind, stimmen nicht ganz mit den Ergebnissen der Titrir- und Zählungsversuche überein. Der erste grösserer Zuwachs der Hemmung trat nämlich nach jenen Versuchen nach 3 Procent, bei diesen — den genaueren — schon nach 2 Procent ein. Der Unterschied ist doch nicht grösser, als dass er auf Verschiedenheiten der Nährböden zurückgeführt werden kann: bei jenen Versuchen wurde gewöhnliche Bouillon, bei diesen Traubenzuckerbouillon benutzt. — Bemerkenswerth ist das schnelle Absterben des B. typhi in dem Traubenzuckernährboden, eine Thatsache, die Hellström sowohl für B. typhi, wie für B. coli festgestellt hat.

Auf dieselbe Weise, wie ich die Wirkung von kleineren Alkoholmengen auf das Wachsthum von B. typhi geprüft habe, habe ich auch einige andere Bakterienarten in dieser Beziehung untersucht, nämlich B. lactis (Lister) und andere Milchsäure bildende Bakterien in Milch,



M. pyogenes aureus in Bouillon von verschiedenem Traubenzuckergehalt und B. coli in Bouillon. Am meisten habe ich Titrirungen auf gebildete Säure benutzt, um die Einwirkung der verschiedenen Alkoholprocente zu beurtheilen und habe dabei im Allgemeinen den Alkohol theils bei Zimmertemperatur, theils bei 37° einwirken lassen. Unten führe ich ein Paar Versuche vor, welche die Wirkung von Alkohol auf B. lactis in Milch klarlegen.

Versuch XII.

Einwirkung von Alkohol auf die Säurebildung durch B. lactis, von Milch isolirt. Es coagulirt Milch bei 37° innerhalb 24 Stunden, bei Zimmertemperaturen innerhalb zwei bis drei Tagen. Der Alkohol kam in steriler Milch theils bei 37°, theils bei 18° zur Einwirkung. Bei der ersteren Temperatur wurden zwei Serien, die eine nach einem Tage, die andere nach 14 Tagen auf Säure untersucht. Jede Probe enthielt 100^{ccm} (excl. des Alkohols) in Erlenmeyerkölbchen, mit Gummihütchen verschlossen. Aussaat: 1 Tröpfchen von einer 24 stündigen Cultur in Milch. 20^{ccm} der unveränderten Milch (Magermilch) brauchten für ihre Neutralisation $3 \cdot 6^{ccm}$ $^n/_{10}$ NaOH. Vor der Titrirung wurden die Milchculturen erhitzt, das Milchserum wurde abfiltrirt und auf 20^{ccm} davon mit Phenolphthaleïn als Indicator titrirt.

37°.	Titrirung nach 1 Tag	14 Tagen
Controle ohne Alkohol	8·2	$9 \cdot 6^{ccm}$ $^n/_{10}$ NaOH.
Probe mit 0·1 Procent Alkohol	7·8	9·8 „
„ 0·2 „ „	7·8	9·7 „
„ 0·3 „ „	7·8	8·2 „
„ 0·4 „ „	7·6	8 „
„ 0·5 „ „	7	8 „
„ 0·7 „ „	7	8 „
„ 1 „ „	6·3	6.8 „
„ 2 „ „	4·23	— „
„ 3 „ „	3·6	3·6 „
„ 4 „ „	3·6	— „
„ 5 „ „	3·6	— „

Die Proben bis 1 Procent Alkohol enthaltend sind in 24 Stunden coagulirt; diejenigen mit 2 Procent in 48 Stunden. Bei höheren Procenten kam bei 37° Coagulation nicht zum Vorschein.

18°.	Coagulation nach Tagen	Titrirung n. 12 Tagen
Controle ohne Alkohol	2	$12 \cdot 1^{ccm}$ $^n/_{10}$ NaOH.
Probe mit 0·5 Procent Alkohol	2	12·1 „
„ 1 „ „	2	12 „
„ 1·5 „ „	3	11·6 „
„ 2 „ „	3	11·6 „
„ 2·5 „ „	5	10·8 „
„ 3 „ „	6	10·5 „
„ 4 „ „	9	10·3 „
„ 5 „	wird coagulirt nach 12 Tagen erst nach Erhitzung	5·1 „
„ 7 „ „	unverändert	< 4 „



Versuch XIII.

Dieser Versuch wurde wie Versuch XII ausgeführt, nur hatten sich einige Milchculturen von B. lactis bei Zimmertemperatur nach 24 Stunden entwickelt, ehe der Alkohol zugesetzt wurde. Diese Culturen sind mit *B* bezeichnet worden. In Parallelculturen, mit *A* bezeichnet, ist der Alkohol unmittelbar nach der Impfung zugesetzt. Für die Neutralisation von 20 ccm unveränderter Milch waren 3·6 ccm $^{n}/_{10}$ NaOH nöthig. Für die Neutralisation von 20 ccm mit Alkohol nicht versetzten Milchculturen nach 24 Stunden (*KK*) waren 4 bis 4·5 ccm derselben Alkalilösung nöthig. Indicator: Phenolphthaleïn.

18°.	Titrirung nach 3 Tagen *B*	10 Tagen *A*	
K. K.	4·5	—	ccm $^{n}/_{10}$ NaOH.
Controle ohne Alkohol	10·5	13	„
Probe mit 0·5 Procent Alkohol	9·2	—	„
„ 1 „ „	8·4	—	„
„ 1·5 „ „	8·4	—	„
„ 2·0 „ „	8·4	—	„
„ 2·5 „ „	7·65	—	„
„ 3 „ „	7	—	„
„ 5 „ „	6·8	—	„
„ 7 „ „	5·9	3·25	„

16 bis 18°.	Titrirung nach 5 Tagen. *B*	*A*	
K. K.	4	—	ccm $^{n}/_{10}$ NaOH.
Controle ohne Alkohol	8·8	8·8	„
Probe mit 3 Procent Alkohol	8	6·8	„
„ 5 „ „	7·5	5·2	„
„ 7 „ „	7.2	3·25	„
„ 10 „ „	3·6	—	„

In diesen Versuchen findet man wieder Beispiele, wie die hemmende Wirkung von Alkohol bei einer höheren Temperatur kräftiger als bei einer niedrigeren sein kann, trotzdem die Wachsthumsenergie der Bakterien bei ersterer grösser ist. Unter sonst gleichen Verhältnissen ist die behandelte Bakterie bei 37° von 3 Procent völlig gehemmt, während dieselbe Menge von Alkohol bei 18° gut verträgt und erst von einem Procente zwischen 5 und 7 Procent vom Auswachsen gehindert wird.

Bei 37° tritt (Versuch XII) ein grösserer Zuwachs in der Alkoholwirkung schon zwischen 1 und 2 Procent, bei 18° erst zwischen 4 und 5 Procent. Auch in Versuchen über die Wirkung von Alkohol auf M. pyogenes in Traubenzuckerbouillon und auf ein Paar Milchsäure bildenden Bakterien in Milch war in einigen Tagen alten Culturen bei Zimmertemperatur der höchste Procentgehalt von Alkohol, bei welcher die Säure-



bildung derjenigen in der Controle noch ziemlich gleich kam, zwischen 4 und 5 Procent zu finden. Die vollständige Hemmung dieser Bakterien wurde auch von 7 Procent herbeigeführt. Im Versuch XIII, wo der Alkohol jedoch unter anderen Verhältnissen als in den übrigen hier erwähnten Versuchen zur Einwirkung kam, scheint die Abnahme des Säuregehaltes mehr parallel der Vermehrung des Alkoholzusatzes sich vollzogen zu haben. Die Versuche lehren auch, wie wachsende Culturen der Milchbakterie besser als jüngste, frisch geimpfte den Alkohol zu vertragen im Stande sind. Letztere werden von 7 Procent Alkohol völlig gehemmt, während erstere bei diesem Procente noch recht kräftige Lebensäusserungen zeigen können.

Die Resultate der verschiedenen Versuche dieser Abtheilung kann ich folgender Weise zusammenstellen. Alle Versuche beweisen, dass Alkohol in niedrigen Procenten, wenigstens bei Zimmertemperatur, sehr schwache Wirkung auf die Bakterien ausübt. In eintägigen Culturen sind die Unterschiede in den hemmenden Wirkungen ungleicher Alkoholprocente am meisten ausgeprägt. Da sieht man, wie auch der geringste Zusatz von Alkohol (0·1 Procent und darüber) zu den Culturen eine deutliche, wenn auch schwach hemmende Wirkung ausübt. Nach einigen Tagen aber tritt der Unterschied in der Wirkung der kleinsten Procente schwächer hervor. Im Allgemeinen ist die Hemmung von 1 bis 4 Procent Alkohol, obgleich je nach Temperatur, Nährboden, Bakterienart u. s. w. verschieden, relativ gering. In der Nähe derjenigen Alkoholprocente, die völliges Entwickelungshemmen bewirken, nimmt die hemmende Wirkung schnell zu.

V. Alkohol als Wachsthum begünstigendes Mittel für Mikroorganismen.

Oefters findet man Angaben in der Litteratur, nach denen antiseptische Stoffe, in geringen Mengen den Culturen zugesetzt, die Entwickelung zu begünstigen im Stande wären. Diese Stoffe würden dabei entweder als Reizmittel wirken oder als Nahrung für die Mikroorganismen das Wachsthum günstig beeinflussen. Unten werde ich einige von den Untersuchungen mittheilen, auf welche derartige Anschauungen sich stützen.

In seiner classischen Arbeit: Études chimiques sur la végétation hat Raulin eine grosse Anzahl von Untersuchungen über die Wachsthumsverhältnisse des Aspergillus niger in einer Nährflüssigkeit, in der unter anderen Stoffen auch kleinste Mengen von Zink- und Eisensulfat gelöst waren, mitgetheilt. Wenn das Eisen oder das Zink weggenommen wurden, ver-



minderten sich die Ernten, durch Wägungen bestimmt, höchst bedeutend. Das gleiche — Verminderung der Ernten — traf ein, wenn der Zink- oder Eisenzusatz verdoppelt wurde. Die beiden Metalle konnten sich auch gegenseitig nicht ersetzen. Durch den optimalen Zinkzusatz wurde eine Ernte gebildet, die 953 Mal das Gewicht des zugesetzten Salzes überstieg. Beinahe gleich gross war die Wirkung des Eisensalzes. Hier hat man also ein Beispiel, wie ein chemischer Stoff in kleinen Dosen das Wachsthum eines Mikroorganismus befördern, in grösseren Dosen dagegen schädigen kann. Das Eisen und das Zink haben wohl nicht die vergrösserten Ernten bewirken können, dadurch dass sie dem Aspergillus als Nahrung gedient hätten, da die Vermehrung beinahe das Tausendfache des Gewichtes der Metallsalze betrug. Möglich ist, dass sie einen Reiz auf das Wachsthum ausgeübt haben.

Nägeli hat auch über entgegengesetzte Wirkungen von demselben chemischen Stoffe berichtet. Er schreibt: „Bezüglich der Giftigkeit der Verbindungen, so ist dieselbe bekanntlich eine durchaus relative Eigenschaft, indem die schädliche Wirkung in einer bestimmten Verdünnung aufhört. Demgemäss giebt es Gifte oder antiseptische Substanzen, welche in einer gewissen Concentration die beste Nährlösung zur Ernährung untauglich machen, während sie in viel geringerer Concentration selbst als Nahrung dienen. Von nährenden, schwächer antiseptischen Stoffen nenne ich beispielsweise Aethylalkohol, Essigsäure . . .“ Die Untersuchungen, in denen Nägeli die ernährende Eigenschaft von Aethylalkohol demonstriren will, scheinen jedoch eher zu beweisen, dass reichliche Entwickelung von Mikroorganismen, trotz der Anwesenheit kleiner Alkoholmengen in dem Nährboden, zu Stande kommen könnte, als dass die Entwickelung durch den Alkoholzusatz befördert würde.

In einem Aufsatz von 1887 hat Schulz von entgegengesetzten Wirkungen mehrerer Agentia, je nachdem sie in grossen oder in kleinen Mengen zur Einwirkung kamen, viele Beispiele mitgetheilt. Er referirt unter anderem zwei Abhandlungen von Hoffmann und von Gottbrecht. Hoffmann hatte nämlich gefunden, dass die Gasbildung von Hefen in Zuckerlösungen durch grössere Mengen von Ameisensäure gehemmt, dagegen durch kleinere Mengen gesteigert wurde. Gottbrecht hatte dieselbe Wahrnehmung für das Thallintartrat gemacht. — Mehrere ähnliche Beobachtungen, nach welchen die Gährung durch Hefen von schwachen Dosen antiseptischer Mittel befördert worden ist, sind bekannt.

Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich oft gefunden, wie das Kochsalz in kleinen Dosen, 5 Procent und weniger, den Nährböden zugesetzt, die Entwickelung gewisser Bakterien befördert, in grösseren Mengen dagegen verhindert hat.



Von dem Alkohol weiss man, dass er für eine ganze Reihe von Mikroorganismen, nämlich für die Essigbakterien, eine analoge Rolle spielt. In gewissen Mengen, den Culturen von diesen Bakterien zugesetzt, bewirkt er eine ganz erhebliche Vermehrung der gebildeten Essigsäure. In grösseren Mengen hemmt er ihre Entstehung vollständig. Bei der Essigfabrikation kann man mit Nährflüssigkeiten, die mehr als 10 Procent Alkohol enthalten, nicht arbeiten, (Hansen (1) u. A.). Zu welchem Procente der Alkohol einer Nährflüssigkeit zugesetzt werden soll, um die Essigbildung möglichst zu begünstigen, kann nicht für alle Umstände gleich beantwortet werden. Auch sind hier gehörige Fragen nicht genügend erforscht. Die Zusammensetzung der Nährflüssigkeiten und viele andere Verhältnisse beeinflussen das Wachsthum der Essigbakterien erheblich. Dazu weiss man, dass die ungleichen Essigbakterien für Alkohol verschieden empfindlich sind (Seifert). Pasteur benutzt für die Cultur der Essigbakterien unter anderen folgende Mischungen: 1 Vol. gewöhnlichen rothen oder weissen Weins, 2 Vol. Wasser und 1 Vol. 7 proc. Essig oder 1 Vol. Wasser, 1 Vol. Bier und $^1/_2$ Vol. Essig. In diesen Mischungen durfte der Alkohol etwa 2·5 Procent betragen haben, wenn man den Wein als 10 Procent Alkohol, das Bier als 5 Procent Alkohol enthaltend, berechnet. Nach Wurm's Erfahrungen bei der Essigfabrikation sollten die mit Essigbakterien zu impfenden Nährflüssigkeiten nicht viel mehr als 0·5 Procent Alkohol enthalten. Adrian J. Brown theilt mit, dass B. aceti, Hansen, in Hefewasser, mit 5 Procent Alkohol versetzt, reichlich von Essigsäure producirte.

Unten habe ich einen Versuch über das Wachsthum dreier Essigbakterien in Würze angeführt. Sie zeigen alle, wie sich die Bakterien in dieser Nährflüssigkeit ohne Alkohol erst nach längerer Zeit entwickeln, bei 3 bis 5 Procent sehr üppig wachsen, wie sie bei 7 Procent weniger gut (oder gar nicht) gedeihen und endlich bei noch höherem Procente von Alkohol gehemmt werden. Keine von meinen Essigbakterien wuchsen (nach 14 Tagen), wenn sie von einer Agar- oder Gelatinecultur in Nährflüssigkeiten mit 10 Procent Alkohol übergeimpft wurden. Unmöglich ist jedoch nicht, dass bei längerer Beobachtung Vermehrung der Bakterien zum Vorschein gekommen wäre. Noch wahrscheinlicher wäre dieses geschehen, wenn man eine wachsende Cultur von Essigbakterien mit Alkohol zu 10 Procent versetzt hätte.

Versuch XIV.

Einwirkung von Alkohol auf das Wachsthum von Essigbakterien in Würze bei 18 bis 20° C. Extractgehalt der Würze 15 Procent.

Essigbakterie III: ein von mir aus Fäces reincultivirtes essigbildendes Bacterium.



B. aceti, Hansen, von Jörgensens Laboratorium, Kopenhagen.

B. pasteurianum, Hansen, von Jörgensens Laboratorium Kopenhagen.

Die erstere Bakterie von Bier-Agar, die zwei letzteren von Würzegelatine in den Bierwürzeproben übergeimpft. — Gummihütchen-Verschluss.

(+) = anfangendes Wachsthum: eine graue Linie an der Peripherie von der Oberfläche der Würze, + = kleine Hautinsel, ++ = dünne, im Allgemeinen zusammenhängende Haut, +++ = stark entwickelte Haut.

Schon vom ersten Zeichen zum Wachsthum war Geruch von Essig oder Essigäther, bald dieser, bald jener Geruch mehr hervortretend, zu fühlen.

	Wachsthum nach Tagen				
	4	6	8	11	14
	Essigbakterie III.				
Würzecultur ohne Alkohol	—	—	(+)	+	+
„ mit 3 Proc. Alk.	—	+	+	++	+++
„ „ 5 „ „	—	(+)	+	++	+++
„ „ 7 „ „	—	—	—	(+)	++
„ „ 10 „ „	—	—	—	—	—
	B. aceti Hansen.				
Würzecultur ohne Alkohol	—	—	—	—	+
„ mit 3 Proc. Alk.	+	++	+++	+++	+++
„ „ 5 „ „	(+)	+	+++	+++	+++
„ „ 7 „ „	—	+	++	++	++
„ „ 10 „ „	—	—	—	—	—
	B. pasteurianum Hansen.				
Würzecultur ohne Alkohol	—	—	+	+	+
„ mit 3 Proc. Alk.	+	++	+++	+++	+++
„ „ 5 „ „	—	(+)	++	++	++
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—
„ „ 10 „ „	—	—	—	—	—

Auf die Frage, ob Alkohol möglicher Weise auch für andere Bakterien als die Essigbakterien ein Wachsthum beförderndes Mittel sein könnte, gaben meine bisherigen Untersuchungen keine Antwort. In diesen kam ja Alkohol in verschiedenen, in relativ hohen, sowie kleinen Procenten zur Einwirkung. Wenn der Alkohol dort eine wachsthumbegünstigende Wirkung ausgeübt hat, muss diese wenigstens sehr gering gewesen sein. Wenn aber Alkohol sonst eine derartige Wirkung auszuüben im Stande wäre, würde diese vielleicht zu Tage kommen, wenn er in nahrungsarmen Medien zur Einwirkung käme und von den Bakterien möglicher Weise als Ersatzmittel der mangelnden Nahrung benützt würde. — Etwas derartiges scheint auch von den hier unten mitgetheilten Versuchen hervorzugehen. Die dabei benutzten Bakterien sind ohne Auswahl der Prüfung unterworfen und nur deshalb zu diesem Versuch herangezogen worden, weil eben junge Bouillonculturen davon fertig waren.



Versuch XV.

1000 ccm Leitungswasser wurden mit 1 ccm Bouillon versetzt und bei 120° 5 Minuten gekocht. Davon wurden in gleich grosse, sterile Reagensgläser in jedes 10 ccm gegossen. Die Proben wurden nun mit 1 bis 8 Tropfen von 94 vol.-procentigem Alkohol versetzt und mit einer Oese 24 stündiger Bouilloncultur von B. fluorescens liquefaciens geimpft. 1 Tropfen Alkohol = $^1/_{60}$ bis $^1/_{70}$ ccm. Eine Probe mit 10 ccm Nährflüssigkeit + 1 Tropfen Alkohol enthält ungefähr 1·5 pro mille Alkohol.

Wachsthum bei 25° C. nach Tagen:	2	3	5
Controle ohne Alkohol	—	—	—
Probe mit 1 Tropfen Alkohol . .	+	zerstört	
„ „ 2 „ „ . .	+	+	+ +
„ „ 3 „ „ . .	—	+	+ + +
„ „ 4 „ „ . .	—	+	+ +
„ „ 5 „ „ . .	—	+	+
„ „ 6 „ „ . .	—	+	+
„ „ 7 „ „ . .	—	+	+
„ „ 8 „ „ . .	—	+	+

Versuch XVI.

100 ccm sterilen Leitungswassers wurden mit 15 Tropfen einer 24 stündigen Bouilloncultur von B. pyocyaneum geimpft. Das geimpfte Wasser wird auf 10 Reagensgläser vertheilt. in jedes 10 ccm. Eine Probe wird zur Controle ausgenommen, die übrigen mit 1 bis 10 Tröpfchen 94 vol.-procentigem Alkohol versetzt. Nach 4 Tagen werden von jeder Probe zwei Agarplatten gegossen, zu jeder Platte eine Oese der Cultur.

37°.

Wachsthum nach Tagen:	1	4	Colonieenzahl von einer Oese nach 4 Tagen
Controle	—	+	644 000
Probe mit 1 Tropfen Alkohol	—	+ +	1 426 000
„ „ 3 „ „	—	+	701 000
„ „ 5 „ „	—	+	659 000
„ „ 10 „ „	—	+	619 000

18°.

Wachsthum nach Tagen:	1	4	Colonieenzahl von einer Oese nach 4 Tagen
Controle	—	+	678 200
Probe mit 1 Tropfen Alkohol	—	+ +	—
„ „ 3 „ „	—	+ +	1 351 000
„ „ 5 „ „	—	+ +	1 059 000
„ „ 10 „ „	—	+	743 900

Von beiden Versuchen geht hervor, dass kleine Mengen von Alkohol die Entwickelung günstig beeinflussen können. Die Controle ohne Alkoholzusatz zeigt im Versuch XV kein makroskopisch sichtbares Wachsthum, während die Alkoholproben dagegen schwache Bakterientrübungen zeigten. Von dem Zählungsversuch ergiebt sich, dass bei gewissen kleinen Alkoholmengen die Entwickelung begünstigt wird, während bei etwas grösseren Dosen dasselbe nicht der Fall ist. In einem Versuch mit B. fluorescens liq. wurden die Keime direct mikroskopisch in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer gerechnet. In der Controlcultur, wo makroskopisch kein Wachsthum zu beobachten war, enthielt 1 ^{cmm} 22 400 Keime, während eine Cultur, die mit 3 Tröpfchen Alkohol versetzt worden war, in 1 ^{cmm} 123 200 Keime zeigte. Ob der Alkohol in den obenstehenden Versuchen seine wachsthumbefördernde Wirkung als „Stimulans" oder als Nahrungsmittel für die Mikroorganismen ausgeübt hat, lässt sich nicht ohne Weiteres beantworten. Mir scheint es nicht unmöglich, dass eben die letztere Vermuthung die richtigere sei. Dafür spricht, dass diese Wirkung nicht in den nahrungsreicheren Medien zu Stande gekommen ist, sich dagegen gezeigt hat, wo bei grossem Mangel an guter Nahrung auch ein minderwerthiges Ersatzmittel zum Ausnutzen kommen könnte.

Die Erfahrung von der Essigfabrikation lehrt, dass ein gewisser Alkoholprocentsatz auf die Essigbildung sehr günstig einwirken kann, wenn er, als die Cultur sich im vollen Wachsthum befindet, zugesetzt wird, dagegen völlige Entwickelunghemmung bewirken kann, wenn die zu impfende Flüssigkeit schon von Anfang an die gleiche Menge von Alkohol enthält.

Duclaux äussert sich über den Einfluss von Alkohol in dieser Beziehung auf die Culturen von Aspergillus niger in der Raulin'schen Nährflüssigkeit auf folgende Weise: „Quand on remplace le sucre du liquide Raulin par son équivalent en poid d'alcool ordinaire, la germination des spores se fait non seulement plus mal que dans le liquide Raulin complet, mais encore plus mal que dans ce même liquide sans sucre. La plante adulte et le mycélium déjà formé consomment au contraire l'alcool ordinaire aussi aisément que le sucre et même la végétation semble en recevoir un coup de fouet .... La plante, en outre se défend mieux contre les parasites. Ce qui est pour eux un antiseptique, ce qui est aussi un antiseptique pour Aspergillus jeune est un aliment véritable pour l'Aspergillus adulte, qui peut en supporter jusqu'à 6—8 proc. dans son liquide nourricier."

Ein deutlicher Unterschied zwischen jüngsten und schon entwickelten Culturen in ihrem Verhalten zum Alkohol besteht auch für andere Mikroorganismen als die oben erwähnten. Meine (S. 324 u. 338) beschriebenen



Versuche über Alkoholeinwirkung auf Anthrax und Milchsäurebakterien bestätigen dieses. In Versuch III (vergl. S. 317) wurden 24 Stunden alte Typhusculturen in Bouillon mit verschiedenen Alkoholmengen von 1 bis 5 Procent versetzt. Von den kleineren Alkoholzusätzen des oben erwähnten Versuches scheinen diejenigen von 1 und 2 Procent bei Vergleich mit der Controlcultur und der Cultur mit 3 Procent Alkohol auf das Leben der Typhuskeime einen begünstigenden Einfluss gehabt zu haben. Ich habe nun untersucht, ob kleinste Mengen von Alkohol 12stündigen Culturen von B. typhi in Traubenzuckerbouillon und 24stündigen Culturen von B. lactis in Milch zugesetzt einen befördernden Einfluss auf die Keim- und Säurebildung haben würden. Eine solche Wirkung habe ich aber dabei nicht beobachten können. Die Bakterien zeigten sich nur resistenter gegen Alkohol, so dass sie sich bei Procenten noch entwickelten, bei denen kein Wachsthum ersichtlich wurde, wenn sie in einer denselben Alkoholprocentsatz von Anfang an enthaltenden Nährflüssigkeit ausgesät worden wären.

VI. Variation durch Alkoholwirkung.

Von allen Forschern nach Pasteur hat Hansen die grössten Verdienste um das Studium der Variationen der Mikroorganismen eingelegt. Erstens kann er sich nämlich rühmen mit exceptionel vollkommenen Methoden gearbeitet zu haben; besonders gilt dies von den Methoden zur Gewinnung einer reinen, beweislich nur von einer Zelle stammenden Ausgangscultur, was für das Studium der Variationen eine wichtige, ja fast unnachgebliche Forderung ist. Er hat weiter seine Rassen unverändert zu verwahren verstanden, er hat mit diesbezüglichen Fragen 20 Jahre gearbeitet und hat darunter Gelegenheit gehabt, seine früheren Untersuchungen mehrmals nachzuprüfen und die Constanz der von ihm hervorgebrachten Variationen Jahre hindurch zu verfolgen. Neulich hat er die wichtigsten hierher gehörigen Beobachtungen in eine Schrift gesammelt. Schon 1889 war er mit einem grossen Hauptresultat fertig: Die Saccharomycesvegetation verliert vollständig das Vermögen Sporen zu bilden, wenn sie durch zahlreiche Generationen in Bierwürze bei einer Temperatur, die in der Nähe des Maximum für die Sprossung liegt, cultivirt wird. Durch spätere Untersuchungen ist er zur Gewissheit gekommen, dass dieselbe Regel für alle Saccharomyceten gilt. Diese kräftige Einwirkung der Temperatur auf die Sporenbildung war schon 1881 von Pasteur, Chamberland und Roux nachgewiesen worden. Sie hatten



nämlich gefunden, dass der Milzbrandbacillus keine Sporen bildete, wenn er bei 42 bis 43° cultivirt wurde. Die Sporenbildung kommt aber gleich zurück, wenn die Bacillen zu 30° übergeführt werden. Die ältesten von den asporogenen Culturen von Hansen sind mehr als 12 Jahre alt. Obgleich sie unter den meist variirenden Verhältnissen cultivirt worden sind, ist doch das Vermögen der Sporenbildung nicht zurückgekehrt. Im Gegensatz zu den Rassen, deren Veränderungen von mehr übergehender und zufälliger Natur sind, nennt Hansen solche Rassen, die ihre neu erworbenen Eigenschaften trotz wiederholter Ueberimpfungen in Würze wenigstens 1 bis 2 Jahre beibehalten haben, constante Varietäten. Für die Gewinnung von asporogenen Culturen schien nach Hansen nur die Temperatur unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine wesentliche Bedeutung zu haben. Jedoch konnten auch bei niedriger Temperatur asporogene Zellen nach längerer Zeit gebildet werden. Die Asporogenese war unter diesen Bedingungen sehr spärlich. Gleichzeitig waren Veränderungen des Nährsubstrates, wie Verflüssigung der Würzegelatine eingetreten.

Hansen hat auch eingehende Untersuchungen gemacht über die Frage, ob bei der Bildung asporogener Culturen eine Umbildung sporogener Zellen in asporogene oder nur eine Auswahl von Anfang an asporogener Keime stattgefunden hat. Hansen kommt zu dem Resultat, dass eine Umbildung geschehen ist. Wenn eine Ursprungscultur auf sporenbildende Thätigkeit untersucht wurde, stellte sich heraus, dass jede geprüfte Zelle sporogen war (1000 Colonieen wurden geprüft). Da es sich nun herausstellte, dass, sobald die Einwirkung der hohen Temperatur begonnen hatte, schon in der ersten Generation eine Menge constant sporenloser Zellen auftraten, beweist dieses, dass eine Umbildung geschehen war. Wären einige sporenlose Zellen in Aussaat gewesen, würde man unter Voraussetzung, dass nur eine Auswahl stattfände, ganze Serien beobachten könne, wo keine asporogene Zellen wahrzunehmen waren, weil doch die sporogenen Zellen in der ohne Vergleich grössten Pluralität in Aussaat sich befanden. Etwas derartiges war in den kolossalen Mengen von Versuchen, die von Hansen angestellt worden sind, niemals der Fall. Alles beweist also, dass eine Umbildung stattgefunden hat.

Chamberland und Roux sind die ersten, denen es gelungen ist, eine asporogene Rasse von Milzbrand zu gewinnen. Sie liessen Kaliumbicromat in einer Bouilloncultur von Milzbrandbacillen in das Verhältniss 1 : 2000—5000 einwirken. Schon nach 8 Tagen hatte sich die Asporogenität bei Ueberführung auf die gewöhnlichen Substrate entwickelt. Nach ihnen ist es mehreren Forschern Roux, Behring u. A. durch Zusatz von kleinen Mengen antiseptischer Mittel zu den Culturen gelungen, asporogene Rassen

von Milzbrandbacillen zu gewinnen. Lehman hat in alten Gelatineculturen von Milzbrand, die längere Zeit aufbewahrt worden waren, asporogene Rassen gefunden. Phisalix hat unter wiederholten Ueberimpfungen durch Cultur bei 42° C. einen asporogenen Milzbrandstamm hergestellt. Surmont et Arnould haben gezeigt, dass nicht alle Milzbrandrassen mit derselben Leichtigkeit in asporogene Varietäten übergeführt werden können. Sie empfehlen die Carbolmethode von Roux. Wenn man aber mit dieser nicht gleich Resultate bekommt, empfehlen sie die Methode von Hansen-Phisalix mit jedem 5. Tag erneuten Ueberführungen bei einer Temperatur von 42°, ehe man die antiseptische Methode benutzt. Man hat mehrere Versuche gemacht die asporogenen Milzbrandculturen wieder sporogen zu machen. Die Culturen konnten mehrere Thierpassagen durchmachen, darunter normale Virulenz erhalten, sie konnten auch unter Verhältnissen, wo die Sporenbildung sonst reichlich eintrat, längere Zeit cultivirt werden, ohne dass ihre Sporogenität zurück kam. Phisalix ist es gelungen, einer seit Monaten asporogenen Rasse, die sonst allen möglichen Anstrengungen für diesen Zweck widerstanden hatte, durch einmalige Cultur in Meerschweinchenblutbouillon die Sporogenität wieder zu gewinnen.

In meinen ersten Versuchen fand ich gleich, dass Milzbrandbacillen in Nährböden, die mit gewissen Mengen (2 bis 3 Procente) von Alkohol versetzt waren, keine Sporen bildeten, und wurde ich durch diese Beobachtung veranlasst, einen Versuch zu machen, eine asporogene Milzbrandrasse durch die Einwirkung von Alkohol herzustellen.

Versuch XVII.

Von einer 3 Wochen alten Milzbrandcultur auf Agar wurde eine schwache Emulsion in sterilem Wasser gemacht. Nach Erhitzung, 15 Min. bei 65°, wurden Gelatineplatten davon gegossen. Nach 12 Tagen wurden 24 Colonieen untersucht. Sie enthielten alle Sporen. Eine von diesen Colonieen wurde als Ausgangsmaterial genommen. Auf Agar bildeten sich bei 33° innerhalb 24 Stunden reichliche Sporen. Von der Ausgangscultur wurde nun auf schrägem Agar, dem 4·5 Procent Alkohol zugesetzt war, geimpft. Dort wurden keine Sporen gebildet. Von dem 4.5 procentigen Alkoholagar sollte, sobald Wachsthum erschienen war, wiederholt auf neue Agarnährböden von demselben Alkoholgehalt bei 33° übergeimpft werden. Nach mehreren Passagen eines derartigen Alkoholnährbodens sollte auf gewöhnlichem Agar ausgesät werden, um zu sehen, ob dort die Sporenbildung zurückkehrte. Als die Bacillen acht Mal einen Agarnährboden, 4·5 Procent Alkohol enthaltend, passirt hatten, wurden sie auf gewöhnlichem Schräg-Agar ohne Alkohol geimpft. Acht Mal wurden sie auch auf diesem letzteren Nährboden nach einander cultivirt. Jede neue Ueberimpfung wurde nach 24 Stunden vorgenommen. Jeden Tag wurde durch mikroskopische Untersuchung und durch Erhitzung einer kräftig geimpften Bouilloncultur auf



65° während 15 Minuten erforscht, ob die Sporenbildung zurückgekommen wäre. Dieses war niemals der Fall, während eine gleich alte Cultur desselben Ursprungs, aber nicht mit Alkohol behandelt, unter sonst gleichen Verhältnissen immer reichliche Sporenentwickelung zeigte. Als nun also die Anthraxkeime acht Mal auf Alkoholnährböden gewachsen waren und darnach acht Mal nach einander auf alkoholfreien Nährböden übergeimpft worden waren, ohne dass die Sporenbildung zurückgekommen war, wurde die Injection einer weissen Maus vorgenommen. Die Maus, die mit einer kleinen Oese 22 stündiger Agarcultur geimpft wurde, überlebte. Die Controlmaus, die mit einer kleinen Oese 24 stündiger Agarcultur des sporogenen Ausgangsmaterials geimpft wurde, war nach 60 Stunden gestorben. Eine zweite Maus wurde mit erheblich grösserer Dosis einer 24 stündigen asporogenen Culturgeimpft, sie war sterbend innerhalb 24 Stunden, und wurde dann getödtet. Vom Herzblut wurden einige Tröpfchen auf Agar ausgestrichen. In der reichlichen Cultur konnte weder durch mikroskopische Untersuchung noch durch die Hitzeprobe nach 48 Stunden Sporenbildung constatirt werden. Das gelingt auch nicht nach fünf Monaten und mehr, trotz wiederholten Ueberimpfungen auf Agar-Agar mit Kaninchen- oder Meerschweinchenblut bestrichen, Pferdeserum, Bouillon, Milch und Kartoffel. Auch gelang es nicht, die Sporenbildung durch Impfung in Meerschweinchenblut-Bouillon wiederzugewinnen.

Der asporogene Milzbrandstamm unterscheidet sich von dem sporogenen Ursprungsstamm hauptsächlich durch die fehlende Sporenbildung. Das mikroskopische Aussehen der Bacillen ist sehr wenig verschieden; möglicher Weise sind die Stäbchen der asporogenen Rasse dünner und färben sich weniger intensiv als die sporogenen. Die asporogene Rasse wächst oft in etwas längeren Scheinfäden als die sporogene. Die Wachsthumsintensität jener Rasse ist schwächer. Auf Gelatineplatten sind die Colonieen kleiner, deren Rand weniger lockig, die Verflüssigung geringer als bei gleich alten Colonieen der sporogenen Rasse. Auf Agar sieht man einen schwachen Unterschied in Glanz zwischen der Art und der Varietät. Die Bouilloncultur der letzteren kann beinahe gleichmässig ohne Flöckchen emulgirt werden. Erstere enthält in einer Bouilloncultur reichlich von schwer emulgirten Flöckchen. Die Milch- wie die Kartoffelculturen von beiden sind kaum zu unterscheiden. Die Milch wird von der sporogenen Art eher coagulirt. Gegen Alkohol zeigt sich die asporogene Rasse nicht mehr resistent als die sporogene. Die asporogenen Bacillen haben sich in Meerschweinchenblutbouillon mehr als 4 Monate ohne Ueberimpfungen im Leben erhalten. Körnchenbildung in den asporogenen Bacillen, die als Sporenanlagen gedeutet werden könnten, habe ich auf Kartoffeln beobachtet.

Parallel mit dem oben vorgelegten Versuche wurden nach Analogie mit der Roux'schen Carbolmethode Versuche gemacht, durch Culturen in Bouillon mit verschiedenen, das Wachsthum sehr beeinträchtigenden Alkoholprocenten, welche Culturen sich bei 33° und 37° ca. 14 Tage ohne Ueber-



impfungen entwickelten, eine asporogene Rasse zu gewinnen. Dieser Versuch war ohne Erfolg. Auch nicht nach zwei solchen Perioden, wo von den vorher in Alkohol 14 Tage gewachsenen Culturen in Alkoholbouillon von denselben Procenten von neuem übergeimpft wurde und die neugeimpften Culturen sich wieder 14 Tage entwickeln durften — auch nicht dann gelang es, zum Ziele zu kommen. Die zuletzt erwähnte Methode wurde auch benutzt, um eine asporogene Heubacillenrasse zu erhalten — aber ohne Erfolg. Die oft wiederholten Ueberimpfungen haben wahrscheinlich im gelungenen Versuche eine wesentliche Rolle gespielt: Letztere Methode wurde auch für Heubacillen, um eine asporogene Rasse zu gewinnen, versucht. Ungeachtet der Versuch mit 7 Procent Alkoholagar ausgeführt wurde und bei 37° mehrere Ueberimpfungen auf dem antiseptischen Nährboden gemacht wurden, kehrte die Sporogenität auf Agar ohne Alkohol wieder. Freilich war nach 24 Stunden die Cultur dort sporenfrei, nach 48 Stunden aber waren Sporen gebildet worden.

Pigmentbildende Bakterien, B. prodigiosum und B. pyocyaneum, die auf dem von mir benutzten Agar kräftige Pigmentbildung darboten, wurden von kleinsten Alkoholprocenten, weniger als 1 Procent, in dieser Function eingeengt. Bei kleineren Alkoholprocenten kehrte die Pigmentbildung trotz der Anwesenheit des Antisepticum bald wieder. Bei höheren wurde die Pigmentbildung schwach. B. prodigiosum bildete bei Zimmertemperatur noch spärliches Pigment auf Schrägagar mit 5 Procent Alkohol; wenn das Alkoholprocent darüber stieg, wurde die Pigmentirung trotz des relativ kräftigen Wachsthums nicht merkbar. Wenn das letzt erwähnte Bacterium 14 Tage bis mehrere Monate auf einem derartigen Substrate ohne Pigmentbildung gewachsen war und von der Pigmentfreien Cultur auf gewöhnliches Agar übergeimpft wurde, kehrte die Pigmentirung beinahe sogleich wieder zurück und beinahe ebenso reich, wie in einer nicht mit Alkohol behandelten Controlcultur.

Viele Forscher haben Versuche gemacht durch chemische Mittel, den Culturen zugesetzt, eine constant achromogene Rasse herzustellen. Die auf diese Weise behandelten Culturen haben nur einen vorübergehenden Verlust der Farbebildung gezeigt. Charrin und Phiselix ist es aber gelungen, unter Benutzung hoher Wachsthumstemperatur (42·5° C.) und von wiederholten Ueberimpfungen, eine constante achromogene Pyocyaneuscultur zu gewinnen. Schon von der vierten Generation ab zeigten die Tochterculturen bei 30° auf Serum, Agar und Bouillon keine Farbstoffbildung. Eine Passage durch ein Kaninchen war aber hinreichend, diese Farbebildung wieder herzustellen. Nach 6 Generationen bei 42·5° konnten die Verfasser durch kein Mittel die Chromogenese wieder zum Vorschein bringen.



Eine Cultur von Milzbrandbacillen, die von Anfang an reichlich Sporen bildet, ist also durch die Alkoholeinwirkung in eine asporogene Varietät übergeführt, die trotz wiederholten Culturen auf sonst für die Sporenbildung günstigen Nährböden ihre asporogene Natur behält. Inwieweit meine durch Alkohol hervorgebrachte Asporogenese des Milzbrandbacillus zu den constanten Variationen in Hansen's Meinung zu rechnen ist, scheint mir unsicher. Die Zeit der Versuche ist zu kurz gewesen. Vielleicht wäre die Sporenbildung durch mehrere wiederholte Thierpassagen zurückgekommen, vielleicht durch irgend eine von mir nicht versuchte Culturmethode. — Eine constante achromogene Rasse von B. prodigiosum und von B. pyocyaneum gelang es mir nicht darzustellen. Unmöglich scheint es jedoch nicht, dass man durch mehrere schnell einander folgende Passagen eines Nährbodens, der so viel von Alkohol enthielt, dass das Wachsthum erheblich gehindert wurde, zum Ziele gekommen wäre.

VII. Ueber die Einwirkung von Alkohol auf Bakterien in Bier und Würze.

In dieser Abtheilung habe ich einige Versuche zusammengeführt, in denen Alkohol auf Mikroorganismen zur Einwirkung kam, die aus Bier oder Würze stammten oder wenigstens durch wiederholte Culturen an diese Nährflüssigkeiten angewöhnt worden waren.

Versuch XVIII.

Einwirkung von Alkohol bei 18 bis 20° auf Bakterien in neutralem entalkoholtem Dünnbier (Extractgehalt 2·5 Procent). Die Bakterien sind von Jörgensen's Laboratorium, Kopenhagen, übersandt; sie waren von mir mehrmals in der obenstehenden Nährflüssigkeit cultivirt. — Alle Proben sind mit einem Tropfen einige Tage alter Cultur in Dünnbier geimpft.

Grosse Sarcine.

Wachsthum nach Tagen:	2	6	10	16
Controle ohne Alkohol	—	+	+	+
Probe mit 3 Procent Alkohol	—	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	(+)	+	+
„ „ 7 „ „	—	—	(+)	+

Kleine schleimbildende Sarcine.

Wachsthum nach Tagen:	2	6	10	16
Controle ohne Alkohol	+	+	+	+
Probe mit 3 Procent Alkohol	+	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	(+)	+
„ „ 7 „ „	—	—	(+)	+



Bacillus viscosus.

Wachsthum nach Tagen:	2	6	10	16
Controle ohne Alkohol	+	+		
Probe mit 3 Procent Alkohol	+	+		
„ „ 5 „ „	+	+		
„ „ 7 „ „	—	+		

Versuch XIX.

Einwirkung von Alkohol in gehopfter Bierwürze bei 18 bis 20° auf einige Bakterien, alle von dem Laboratorium von Jörgensen, Kopenhagen. Die Bierwürze hatte einen Extractgehalt von 15 Procent. Die Proben sind mit einem Tropfen einige Tage alter Culturen in Würze geimpft.

Bacillus viscosus.

Wachsthum nach Tagen:	1	2	3	4	7	23
Controle ohne Alkohol	—	+	+	+	+	+
Probe mit 3 Procent Alkohol	—	+	+	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	—	—	(+)	+
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—	—

Milchsäurebakterie (Brennerei).

	1	2	3	4	7	23
Controle ohne Alkohol	—	—	+	+	+	+
Probe mit 3 Procent Alkohol	—	—	—	(+)	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	—	—	(+)	+
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—	(+)

Milchsäurebakterie (aus Milch).

	1	2	3	4	7	23
Controle ohne Alkohol	—	—	+	+	+	+
Probe mit 3 Procent Alkohol	—	—	+	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	—	—	+	+
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—	—

Versuch XX.

Einwirkung von Alkohol in Würzegelatine auf aus Bier reincultivirten Oidium- und Penicilliumarten bei 18 bis 20° C. Die Proben sind von achttägigen Culturen in Würzegelatine geimpft.

Oidium.

Wachsthum nach Tagen:	1	2	3	4	7	10	23
Controle ohne Alkohol	+	+	+	+	+	+	+
Probe mit 3 Proc. Alkohol	—	+	+	+	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	—	—	—	(+)	+
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—	—	—

Penicillium.

	1	2	3	4	7	10	23
Controle ohne Alkohol	—	+	+	+	+	+	+
Probe mit 3 Proc. Alkohol	—	—	(+)	+	+	+	+
„ „ 5 „ „	—	—	—	—	(+)	+	+
„ „ 7 „ „	—	—	—	—	—	—	(+)



In den obenstehenden Versuchen ergiebt sich wieder dieselbe Sache, die früher mehrfach hervorgehoben worden ist, nämlich, dass die niedrigen Alkoholprocente sehr wenig entwicklungshemmend auf die Bakterienvegetation einwirken, dass bei 5 Procent Alkohol eine geringe Hemmung sich zeigt, dass diese erst bei 7 Procent kräftiger zum Vorschein komme, ohne dass jedoch immer die Entwickelung völlig behindert wird. Bemerkenswerth ist, dass diese Versuche, betreffend die Wirkung von Alkohol in Würze und Bier ziemlich übereinstimmende Resultate mit derjenigen ergeben haben, die früher mit anderen Nährmedien gewonnen sind.

Bei späteren Versuchen habe ich gefunden, dass B. viscosus in 4 Procent Würzewasser noch bei 8 Procent Alkohol sich entwickelt, aber von 9 Procent völlig gehemmt wird. Bei 8 Procent hatte das Bacterium kaum an seiner Beweglichkeit eingebüsst.

Mit einer Hefecultur (Carlsberg Nr. 1) wurden mehrere Würzeproben geimpft und mit Alkohol zu verschiedenen Procenten versetzt. Bei 25° trat völlige Entwickelungshemmung in Gegenwart von 8·5 Procent Alkohol ein. Bei 18° fand bei diesem Procent noch spärliches Wachsthum statt aber nicht bei 10 Procent. Von 1, 2 und 3 Procent war kaum merkbarer, von 5 Procent schwächer, von 6·5 Procent recht ansehnlicher Einfluss des Alkohols zu verzeichnen.

Unten theile ich einen Versuch mit, in welchem ich die Einwirkung von verschiedenen kleineren Procenten von Alkohol auf die Säurebildung in Dünnbier studiren wollte.

Versuch XXI.

Von frischem Dünnbier, in einem vollen Gefässe von 20 Liter aufbewahrt, wurden mehrere Portionen genommen, die dann mit Alkohol versetzt wurden. Sie wurden theils in Erlenmeyer'sche Kölbchen, die zur Hälfte, theils in Bierflaschen, die bis auf 10 ccm voll gefüllt wurden, gegossen. Diese wurden gekorkt, mit Stannioldecken versehen und bei Zimmertemperatur (18 bis 20°) aufbewahrt. Das Bier hatte vor dem Alkoholzusatz einen Alkoholgehalt von 0.8 Vol.-Procent, einen Extractgehalt von 2·5 Procent. Das entkohlensäuerte Bier reagirte sauer, brauchte für seine Neutralisation 6 ccm $^n/_{10}$ NaOH pro 100 ccm. Enthielt nicht flüchtige Säure. Indicator bei den Titrirungen: die erste Bläuung eines rothen Lackmuspapieres.

Halbvolle Kölbchen.

Titrirung nach Tagen:	8	30	
100 ccm Bier brauchen für die Neutralisation in Cubikcentimeter $^n/_{10}$ NaOH.			
Controle (0·8 Proc. Alkohol)	11·4 ccm	28 ccm.	dicke Haut, gross. Bodensatz.
Probe mit 1·8 Proc. Alkohol	12 „	26 „	„
„ „ 3·8 „ „	10 „	26 „	„
„ „ 5·8 „ „	9·5 „	24 „	Haut und Bodensatz weniger kräftig entwickelt.
„ „ 7·8 „ „	7 „	15 „	schw. Haut, geringer Bodens.



Volle Flaschen.

Titrirung nach Tagen:	9	35	
Controle (0·8 Proc. Akohol)	10·5 ccm	24·4 ccm	dicke Haut, grosser Bodens.
Probe mit 1·8 Proc. Alkohol	8·7 „	26 „	„
„ „ 3·8 „ „	13·9 „	24·4 „	„
„ „ 5·8 „ „	7·3 „	21 „	schwache Haut, kleiner Bodensatz.
„ „ 7·8 „ „	6·2 „	13·5 „	Andeutung zur Haut, geringer Bodensatz.

Die mikroskopisch sichtbaren Veränderungen im Biere waren nach 8 bis 9 und 30 bis 35 Tagen wenig verschieden. Das Bier war in allen Proben noch nach 8 Tagen ganz oder beinahe klar. Die Häute enthielten theils Hefezellen, theils Bakterien. Von den letzteren waren einige färbbar, andere nicht färbbar nach Gram. Bei 1·8 Procent und 3·0 Proc. Alkohol waren die Bakterien reichlich, bei 5·8 Procent geringer an Zahl, bei 7.8 Procent sehr spärlich. Von der mikroskopischen Untersuchung zu beurtheilen, enthielten alle Proben dieselben Mikroorganismen.

Aus der Tabelle ergiebt sich, dass in den halbvollen Flaschen, wo also die Oberfläche des Bieres, die mit der Luft in Berührung kam, grösser war, die Bildung von Säure nach 8 Tagen etwas grösser war als in den vollen Flaschen. Nach einem Monat existirt der Unterschied kaum mehr; in den vollen Flaschen hat sich ungefähr ebenso viel Säure gebildet wie in den halbvollen. Flüchtige Säure wurde in allen Proben gebildet und verhielt sich zu der Menge der nicht flüchtigen etwa wie 1:2. Sie war in den vollen Flaschen und in den zur Hälfte gefüllten Kölbchen annähernd die gleiche. Nach 8 Tagen wurde keine Untersuchung auf flüchtige Säure vorgenommen.

Vergleicht man den Säuregehalt der „Controle“ mit demjenigen der übrigen Proben, findet man, das kein grösserer Unterschied besteht, wenn man die Proben mit 7·8 Procent Alkohol ausnimmt. Nach 9 Tagen ist zwar der Säuregehalt der Probe mit 5.8 Procent in der vollen Flasche niedrig in Vergleich mit den übrigen Proben, aber nach 35 Tagen ist der Unterschied sehr gering. Bei 7·8 Procent ist zwar die Säuremenge erheblich geringer als in den übrigen Proben, aber die Vermehrung der Acidität ist jedoch auch dort, besonders nach längerer Zeit, nicht unbedeutend. — Ein mit dem obenstehenden gleicher Versuch hat ziemlich genau übereinstimmende Resultate gegeben. Die Resultate bestätigen was von übrigen unter anderen Verhältnisssen gemachten Versuchen schon bekannt ist, nämlich die schwache hemmende Wirkung von den niedrigen Alkoholprocenten. Sie haben aber deswegen ein specielles Interesse, weil



der Alkohol dabei auf Bakterien, die sich „von Haus aus" im Biere bebefanden, und unter Verhältnissen, welche denjenigen der Praxis ziemlich ähnlich waren, zur Einwirkung kam.

Welche Rolle spielt Alkohol bei dem Conserviren von Weinen und Bieren? Von der Erfahrung im Weinbetriebe weiss man, dass alkoholstarke Weine, wie Marsala, Madeira, Sherry und Portwein, deren Alkoholgehalt etwa 20 Procent beträgt, nicht leicht verdorben werden. Die gegen Alkohol widerstandsfähigsten Keime sind gewisse Hefearten und diese können sich bei 15 Procent Alkohol im Allgemeinen nicht vermehren. Die Maltongährung verursachenden Weinhefen sollen jedoch bei noch höherer Procentzahl von Alkohol, 18 Proc. und darüber, wachsen können (nach Sauer). Weine von dem oben angeführten Alkoholgehalt können also sicherlich durch den Alkohol allein vor Infection geschützt werden. Von den alkoholschwächeren Weinen, wie Bourgogne, Bordeaux, Rheinweinen und allerlei Landweinen, ist es bekannt, dass sie bei Versenden und Aufbewahrung leicht verdorben werden können. Der Alkoholgehalt dieser Weine beträgt meistens etwa 10 Procent. Bei diesem Procent wachsen noch gewisse Hefearten und der Alkohol ist also dort allein kein genügendes Schutzmittel gegen eine Infection. Weiter können Essigbakterien unter Umständen zur Entwickelung gelangen. Dagegen durfte das Wachsthum der meisten anderen Bakterien in der Nähe von 10 Procent Alkohol ausgeschlossen sein.

Ueber die Bedeutung des Alkohols für das Conserviren von Bieren spricht sich Thausing in der folgenden Weise aus: „Gut abgelagertes und aus starken Stammwürzen entstandenes Bier, wenn hinreichend vergohren, wird durch seinen bedeutenden Alkoholgehalt conservirt, denn Alkohol schädigt sowohl die Entwickelung der Hefecellen als die der fremden Gährungsorganismen." „War ein Bier bei der Hauptgährung schwach vergohren gewesen, und erreicht die Vergährung des Extractes im Lagerfass nicht den erwünschten Grad, so dass das Bier sehr extractreich und verhältnissmässig arm an Alkohol zum Ausstoss kommt, so tritt leicht Trübung des Bieres durch Hefe ein." Nach Stutzers Zusammenstellung enthält „Schankbier" 4·2 Procent, „Lagerbier" 4·9 Procent, „Exportbier" 5·5 Procent, „Bockbier", „Doppelbier", „Märzenbier" 5·8 Procent Alkohol. Die englischen Biersorten Porter und Ale enthalten 5 bis 12 Procent Alkohol. Von dem Alkoholgehalt schwedischer Biersorten erhält man einen Begriff durch die folgende Tabelle, die Verfasser aus dem Gutachten einer Königl. Commission 1891 angeführt hat. Die Tabelle ist nach Bieranalysen von Chemikern des ganzen Landes aufgestellt worden. Die ursprünglichen Gewichtsprocente sind in Volumenprocente umgerechnet worden.

Tabelle V.

	Anzahl der Proben	Volumprocent von Alkohol		
		Höchst	Niedrigst	Mittel
Porter	16	8·97	5·34	7·5
Bayerisches Bier	166	6·55	4·1	5·2
Pilsener Bier	40	6·1	4·2	4·7
Eiskellerbier	68	4·27	2·6	3·4
Schwedisches Bier	17	5·0	1·9	2·7
Dricka (Dünnbier)	47	3·2	1·0	2·2

Die obenstehenden Zahlen stimmen ziemlich genau mit denjenigen, die man bei Analysen schwedischer Biere später gefunden hat; nur sind die Zahlen für den Alkoholgehalt des „Eiskellerbieres“ nunmehr etwas höher (Almqvist).

Wenn man gewisse Sorten Porter ausnimmt, wo der Alkoholgehalt gross genug ist, um eine ganze Reihe von Bakterien zu hemmen, durfte bei den übrigen Bieren mit einem Alkoholgehalt von 2 bis 5 Procent der Alkohol allein einen sehr geringen Schutz gegen die Infection darbieten. Um 5 Procent Alkohol konnten sich, wenigstens bei Zimmertemperatur, alle untersuchte Bakterienarten ziemlich reichlich entwickeln. Bei noch niedrigeren Procenten wuchsen die Bakterien oft fast ebenso gut wie bei völliger Abwesenheit von Alkohol.

Nebst dem Alkohol giebt es aber eine Reihe von Factoren, die für die Aufbewahrung der Weine und der Biere von Bedeutung sind, wie der Kohlensäuregehalt und die Acidität auch von anderen Säuren, die niedrige Temperatur, bei welcher sie meistens aufbewahrt werden, der mangelnde Luftzutritt, der Hopfenzusatz und vielleicht noch andere Umstände. Wird das Wachsthum der Mikroorganismen durch Factoren von physikalischer oder chemischer Natur eingeengt, dürfte vielleicht die Alkoholwirkung kräftiger hervortreten und ein niedriger Alkoholprocent, der allein ein schwaches Wachsthumhinderniss verursacht hat, durfte nunmehr von Bedeutung sein. Der Umstand hat besonders für die Conservirung von Bieren grosse Tragweite, dass, wo Alkohol von Mikroorganismen gebildet wird, ebenso viel Kohlensäure auch entsteht. Für das Entwickelungshemmen der Bakterien kann die Säure von grösserer Bedeutung sein als die gleichzeitig gebildete Alkoholmenge. Ueber die Einwirkung der Kohlensäure allein giebt es recht viele Untersuchungen, z. B. von C. Fränkel.

VIII. Zusammenfassung der Resultate.

Schon die allerkleinsten Alkoholprocente, von 0·1 Procent ab, beeinträchtigten Anfangs unter gewissen Verhältnissen die Entwickelung fast aller untersuchten Bakterien. Die Wirkung war aber sehr schwach und wurde bald nicht mehr merkbar. Mit zunehmendem Alkoholgehalt wurde das Wachsthum noch mehr zurückgehalten, konnte aber allmählich annähernd den gleichen Grad erreichen wie in der Controlprobe ohne Alkohol. Einige Bakterien konnten sogar ohne grössere Beschädigung 4 Procent Alkohol vertragen, während bei anderen oder bei denselben unter anderen Verhältnissen schon von 1 Procent ab ein deutlich hemmender Einfluss sich zeigte. Alle untersuchte Bakterien konnten sich wenigstens unter gewissen Bedingungen noch bei 5 Procent Alkohol entwickeln, die meisten noch bei 6·5 Procent. Einige zeigten sich besonders widerstandskräftig. Eine Sarcine und M. pyogenes u. a. konnten noch bei 7·5 Procent etwas wachsen. Mehrere Mikroorganismen, die aus Bier und Würze stammten oder daran gewöhnt waren, wurden von kleinen Alkoholprocenten in diesen Nährböden ebenso wenig beeinflusst wie die vorher besprochenen Keime. Mehrere von ihnen konnten sich noch bei 7 Procent Alkohol entwickeln, B. viscosus noch bei 8 Procent, eine Hefe noch bei 8·5 Procent.

Bei 10 Procent Alkohol war keiner von den untersuchten Mikroorganismen im Stande sich zu entwickeln. Die meisten wurden schon bei 7 Procent Alkohol völlig gehemmt. Der Zustand aber, in welchem die Bakterien sich befanden, als sie mit dem Alkohol in Berührung kamen, war von grosser Bedeutung für das Entstehen der Hemmung.

Alle die von mir untersuchten Bakterien vertrugen nämlich den Alkohol besser, wenn er einer wachsenden Cultur zugesetzt wurde, als wenn man die Bakterien sogleich in einen Alkohol enthaltenden Nährboden überimpfte. Wenn die entwickelungshemmenden Alkoholprocente im letzteren Falle 7 Procent waren, betrugen sie im ersteren ein etwas höheres Procent.

Das Keimen von Milzbrandsporen wurde leichter gehemmt als das Wachsthum der Bacillen.

Alkohol zeigte sich kräftiger hemmend als Kochsalz, welches noch um 5 Procent die Entwickelung mehrerer Bakterien begünstigte (Tab. 2).

Von den vielen Umständen, welche die Entwickelungshemmung beeinflussen können, habe ich speciell die Wirkungen verschiedener Temperaturen näher untersucht. Davon ist klargelegt worden, dass Behring's Gesetz von abgeschwächter Wirkung entwickelungshemmender Mittel bei höherer Temperatur wohl unter vielen Verhältnissen gültig ist, aber nicht verallgemeinert werden kann. Die Ausnahmen von der genannten Regel sind aus den Wachsthumsverhältnissen der betreffenden Bakterien (B. typhi,



B. coli, B. lactis, Lister u. a.) leicht zu erklären. Diese, meine Bakterien hatten ihr Optimum bei Brütwärme, insofern dass die Entwickelung dort am schnellsten vor sich ging, so dass nach kurzer Zeit das Maximum von Keimen in der Cultur erreicht wurde; darauf nahmen die lebenden Individuen mehr oder weniger schnell an Zahl ab. Bei Zimmertemperatur oder etwas darüber war die Wachsthumsschnelligkeit geringer, aber dann bildete sich allmählich eine noch grössere Zahl von Keimen als bei Brütwärme. Als nun der Alkohol bei der höheren Temperatur erheblich kräftiger einwirkt, ist verständlich, warum er das Wachsthum unter sonst denselben Umständen bei Brütwärme völlig verhinderte, während er bei Zimmertemperatur oder naheliegenden Wärmegraden die Bakterien gedeihen lässt.

Sporenfreie Bakterien, die in einem mit Alkohol versetzten Nährboden sich nicht entwickeln konnten, gingen früher oder später zu Grunde. Erhöhung der Temperatur beschleunigte das Absterben erheblich. Ob Milzbrandsporen unter gleichen Verhältnissen geschädigt werden konnten, wurde nicht ganz klar gelegt, weil die Sporen auch in destillirtem Wasser allmählich an Zahl bedeutend abnahmen.

Schon kleinste Mengen von Alkohol im Nährboden verringerten die Farbstoffbildung durch B. prodigiosum und B. pyocyaneum. Völlig wurde die Pigmentbildung auf Agar verhindert erst in der Nähe der vollständigen Entwickelungshemmung.

Die Sporenbildung meiner Milzbrandbacillen wurde von sehr kleinen Mengen von Alkohol im Nährboden, schon um 2 bis 3 Procent, verhindert. Durch mehrere einander folgenden Ueberimpfungen auf einem 4·5 Proc. Alkoholagar bei 33° wurde eine asporogene Milzbrandrasse von wenigstens relativer Constanz erzeugt. Noch nach 6 Monaten hat sie ihre Asporogenität trotz mehrerer Culturen auf sonst für die Sporenbildung günstigen Nährböden bewährt.

Wie aus dem Obenstehenden hervorgeht, kann das Hemmen mit Nichtwachsen nicht identisch sein. Die Keime werden dabei auch deutlich geschädigt. Bei der vollständigen Hemmung verloren nämlich die nichtsporenbildenden Keime allmählich das Vermögen sich fortzupflanzen, was also dem Bakterientödten gleicht. Bei Sporen könnte man vielleicht von einem reinen Hemmen ohne Schädigung sprechen, aber auch bei ihnen stirbt, so weit meine Erfahrung geht, bei vollständiger Entwickelungshemmung unter Umständen eine ganze Menge ab. Eine Anzahl der Sporen aber überleben. Bei näherer Untersuchung würde man wahrscheinlich auch bei diesen finden, dass eine Abschwächung allmählich stattgefunden hatte, worauf mein Versuch IV hindeutete. Auch wenn das entwickelungshemmende Mittel nicht kräftig genug ist, die Entwickelung völlig zu hemmen, wo also mehr oder weniger schwaches Wachsthum zu



Stande kommt, werden die wachsenden Individuen geschädigt, können Eigenschaften, die für die Rasse charakteristisch waren, Sporenbildung, Farbstoffbildung u. A. verlieren und mitunter neue Eigenschaften gewinnen. Wie Behring sehr treffend hervorhebt, unterliegen die Bakterien bei der Entwickelungshemmung durch chemische Mittel einer Art mehr oder weniger chronischer Vergiftung, bei welcher sich viele Grade in der Wirkung von Verlust einzelner Lebensfunctionen bis zum Unvermögen der Keime nach Entfernung des Giftes sich weiter zu entwickeln, erweisen können. Die Auffassung von dem Entwickelungshemmen, als nur zum Grade, nicht zur Art von dem Absterben verschieden, durfte auch nunmehr allgemein anerkannt sein, obgleich man bei der Eintheilung der Wirkungen eines Desinfectionsmittels zwischen Entwickelungshemmen und Tödten aus praktischen Gründen streng unterscheidet.

Der Alkohol kann aber auch begünstigend auf Mikroorganismen einwirken. Dieses gilt besonders den Essigbakterien. Das Wachsthum einiger Essigbakterien in Würze wurde noch von 5 bis 7 Procent Alkohol befördert. Die für die Entwickelung günstigsten Procente waren dabei diejenigen unterhalb 5 Procent. Bei 10 Procent kam Wachsthum nicht zum Vorschein. — Bei Mangel an guter Nahrung kann der Alkohol in kleinster Menge, weniger als 1 Procent, unter Umständen auch anderen Bakterien als den Essigbakterien das Wachsthum begünstigen.

Da bei Alkoholprocenten oberhalb 10 Procent, so weit mir bekannt worden ist, nur Hefen gedeihen, können Weine von höherem Alkoholgehalt wahrscheinlich durch den Alkohol allein vor den meisten Infectionen geschützt werden. Etwas unterhalb 10 Procent Alkohol können sich jedoch nebst den Hefen die Essigbakterien und vielleicht noch andere Mikroorganismen entwickeln. Gleichzeitig ist aber die grosse Mehrzahl von anderen Bakterien zweifellos im Wachsen gehindert. Bei dem Procent von Alkohol, der in den Bieren zugegen ist, wuchsen wenigstens unter gewissen Versuchsbedingungen alle die von mir geprüften Bakterien ziemlich reichlich. Würde man diese Erfahrung auf die Alkoholwirkung in den Bieren überzuführen wagen, würde der Alkohol diesen Getränken gegen Infectionen einen sehr geringen Schutz gewähren. In diesen Getränken werden aber gleichzeitig mit dem Alkohol gleich grosse Mengen von Kohlensäure gebildet, die im Verein mit dem Alkohol und mit einer Reihe anderer Factoren die Conservirung bewirken können.

Nach Laurent sollen Wein- und Bierhefen an immer höherem Alkoholgehalt angewöhnt werden können. Ob bei den Bakterien eine Angewöhnung an Alkohol stattfinden kann, so dass sie bei Procenten gedeihen, von welchen sie vorher gehemmt wurden, darauf kann ich auf Grund meiner Untersuchungen keine bestimmte Antwort geben. Mehrere

Thatsachen sprechen dagegen. Milzbrandbacillen, Typhusbakterien u. A., die sich in alkoholhaltigen Nährflüssigkeiten entwickelt und längere Zeit dort aufbewahrt worden waren, gediehen nicht in stärkeren Alkoholmischungen als Bakterien derselben Art, die früher mit Alkohol nicht behandelt worden waren. Die durch Alkohol asporogen gewordene Milzbrandrasse war ebenso empfindlich dafür wie die sporogene. Typhusbakterien wurden mit zwei- bis dreitägigen Intervallen bei 37° in Alkoholbouillon cultivirt, deren Alkoholgehalt, von Anfang an einen halben Procent betragend, für jede neue Ueberimpfung mit einem halben Procent vermehrt wurde. Bei 4·5 Procent wuchsen die alkoholbehandelten Keime aus (doch nicht kräftiger als unbehandelte). Bei 5 Procent kam weder bei der an Alkohol angewöhnten, noch bei der damit unbehandelten Cultur Wachsthum zum Vorschein. Die Resultate dieser Untersuchungen sprachen eher in dem Sinn, dass Keime, die in alkoholhaltigen Nährflüssigkeiten gewachsen waren, wenn sie in neue Nährböden von höherem Alkoholgehalt übergeimpft wurden, dort kümmerlicher gediehen, als Keime, die vorher nicht mit Alkohol in Berührung gekommen waren. Meine Erfahrungen über die Anpassungsfähigkeit von Keimen an Alkohol sind jedoch zu gering, um eine bestimmte Schlussfolgerung aussprechen zu können.

Stockholm, 20. October 1901.



Litteratur-Verzeichniss.

1. F. Ahlfeld u. F. Vahle, Die Wirkung des Alkohols bei der geburtshülflichen Desinfection. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 6. S. 81.

2. E. Almquist, *Några ord om missbruk af sprithaltiga drycker.* Stockholm 1897.

3. Behring, *Bekämpfung der Infectionskrankheiten.* Leipzig 1894.

3a. Derselbe, *Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten.* Leipzig 1893.

4. E. Bertarelli, Sul potere battericida dell' alcool etilico. *Il Policlinico.* 1900. Vol. VII. — Ref *Hygien. Rundschau.* 1901. Nr. 10. S. 522.

5. Adrian J. Brown, The chemical action of pure cultivations of Bacterium aceti. *Journal of the chem. soc.* 1886. Vol. XLIX. p. 172.

6. W. v. Brunn, Alkoholdämpfe als Desinfectionsmittel. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Abth. I. Bd. XXVIII. Nr. 10/11. S. 309.

7. H. Buchner, F. Fuchs u. L. Megele, Wirkungen von Methyl-Aethyl- u. Propylalkohol auf den arteriellen Blutstrom bei äusserer Anwendung. *Archiv für Hygiene.* 1901. Bd XL. S. 347.

8. L. Bucholtz, Antiseptica und Bakterien. *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* 1875. Bd. IV. S. 1.

9. Ch. Chamberland et E. Roux, Sur l'atténuation de la virulence de la bactéridie charbonneuse, sous l'influence des substances antiseptiques. *Comptes rend. de l'acad. sciences.* 1883. T. XCVI. p. 1088.

10. Charrin et Phisalix, Abolition persistante de la fonction chromogène du Bacillus pyocyaneus. *Ebenda.* 1892. T. CXIV. p. 1565.

11. J. de la Croix, Das Verhalten der Bakterien des Fleischwassers gegen einige Antiseptica. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 1880—81. Bd. XIII. S. 175.

12. E. Duclaux, *Traité de microbiologie.* Paris 1898.

13. Ferdinand Epstein, Zur Frage der Alkoholdesinfection. *Diese Zeitschr.* 1897. Bd. XXIV. S. 1.

14. C. Flügge, *Die Mikroorganismen.* Leipzig 1896.

15. G. Frank, Ueber Desinfectionswirkung des Alkohols, insbesondere der Alkoholdämpfe. *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 134.

16. C. Fränkel, Die Einwirkung der Kohlensäure auf die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen. *Diese Zeitschrift.* 1888—89. Bd. V. S. 332.

17. C. Gottbrecht, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thallins. *Inaug.-Diss.* Greifswald 1886.



18. Gotschlich u. Weigang, Ueber die Beziehungen zwischen Virulenz und Individuenzahl einer Choleracultur. *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XX. S. 376.

19. Emil Chr. Hansen, Undersögelser over Eddikesyrebakterier. *Anden Afhandling. Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet.* 1894. Bd. III. p. 265.

19a. Derselbe, Undersögelser over Alkoholgjaersvampenes Fysiologi og Morfologi. X. Om variationen hos saccharomyceterne. *Ebenda.* 1900. Bd. V. S. 1.

20. F. E. Hellström, *Ueber die Reactionsveränderungen und Vitabilitätsverhältnisse des Bacillus typhi abdominalis und Bacterium coli commune in Bouillon mit einigen Mono- und Disacchariden.* Helsingfors 1897.

21. A. Henle, Ueber Creolin und seine wirksamen Bestandtheile. *Archiv für Hygiene.* 1889. Bd. IX. S. 188.

22. G. Hoffmann, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ameisensäure. *Inaug.-Diss.* Greifswald 1884.

23. Ferdinand Hueppe, *Die Methoden der Bakterienforschung.* 1891. 5. Aufl.

24. Hünermann. Ref. bei Behring (3). S. 15.

25. Alb. Klöcker, *Die Gährungsorganismen.* Stuttgart 1900.

26. R. Koch, Ueber Desinfection. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1881. Bd. I. S. 234.

27. E. Laurent, Études biologiques I partie Recherches physiologiques sur les levures. *Annales Soc. belge de microscopie.* 1890. T. XIV.

28. Lehmann, Ueber die Sporenbildung bei Milzbrand. *Münchener med. Wochenschrift.* 1887. S. 485.

29. P. Lesage, Action de l'alcool sur la germination des spores du Penicillium glaucum. *Annales des sciences naturelles.* 1896. p. 151. — Ref. Koch's *Jahresber.* 1896. S. 45.

30. P. Lindner, *Mikroskopische Betriebscontrole in den Gährungsgewerben.* Berlin 1898. S. 333.

31. Joseph Lister, On lactic fermentation and its bearing on pathology. *Transact. of the pathol. soc. of London.* 1878. Vol. XXIX. p. 425.

32. Macfadyen, Nencki und Sieber, Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. *Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakologie.* 1890—91. Bd. XXVIII. S. 311.

33. R. Minervini, Ueber die baktericide Wirkung des Alkohols. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX. S. 117.

34. Max Müller, Ueber den Einfluss von Fiebertemperaturen auf die Wachsthumsgeschwindigkeit und die Virulenz des Typhusbacillus. *Ebenda.* 1895. Bd. XX. S. 245.

35. Carl Nägeli, Botanische Mittheilungen. Ernährung der niederen Pilze durch Kohlenstoff- u. Stickstoffverbindungen. *Aus den Sitzungsberichten der Königl. bayer. Akademie der Wissenschaften.* München 1879.

36. Pasteur, *Études sur le vinaigre.* Paris 1868.

37. Pasteur, Chamberland et Roux, De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence. *Comptes rendus Acad. sciences.* 1881. T. XCII. p. 429.

38. C. Phisalix, De la transmission héréditaire de caractères acquis par le B. anthracis sous l'influence d'une temperature dysgénésique. *Ebenda.* 1892. T. CXIV. p. 684.

38a. Derselbe, Régéneration expérimentale de la propriété sporogène chez le Bacillus anthracis, qui en a été préalablement destitué par la chaleur. *Ebenda.* 1892. T. CXV. p. 253.



39. Jules Raulin, Études chimiques sur la végétation. *Thèses*. Paris 1870.

40. E. Roux, Bactéridie charbonneuse asporogène. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1890. T. IV. p. 25.

41. Salzwedel u. Elsner, Ueber die Werthigkeit des Alkohols als Desinfectionsmittel und zur Theorie seiner Wirkung. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1900. S. 496.

42. F. Sauer, Einige Mittheilungen über die Herstellung der Maltonweine. *Zeitschrift für Spiritusindustrie*. 1897. S. 153. — Ref. Koch's *Jahresbericht*. 1897. Bd. VIII. S. 135.

43. Hugo Schulz, Zur Lehre von der Arzneiwirkung. Virchow's *Archiv*. 1887. Bd. CVIII. S. 423.

44. W. Seifert, Beiträge zur Physiologie und Morphologie der Essigsäurebakterien. *Centralblatt für Bakteriologie*. Abth. II. Bd. III. S. 387.

45. Albert Stutzer, Nahrungs- und Genussmittel. Weil's *Handbuch der Hygiene*. Bd. III. Abth. 1.

46. H. Surmont et E. Arnould, Recherches sur la production du bacille du charbon asporogène. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1894. T. VIII. p. 817.

47. J. Thausing, *Die Theorie u. Praxis der Malzbereitung u. Bierfabrikation*. Leipzig 1888.

48. Underdånigt utlåtande i fråga om lämpligaste sättet för bestämmandet af en gräns mellan svagdricka, å ena, samt starkare maltdrycker, å andra sidan, afgifvet af Kongl. Finansdepartementets kontroll-och justeringsbyrå. Stockholm 1892.

49. E. Wasserzug, Sur la formation de la matière colorante chez le Bacillus pyocyaneus. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1887. T. I. p. 581.

50. Emanuel Wurm, Ueber Essigbildung mittels Bakterien. Dingler's *Polyt. Journal*. 1880. Bd. CCXXXV. S. 225.



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen.

Von

Dr. **W. W. Ford,**
Research Fellow, Rockefeller Institut for Medical Research.

Seit den ersten Studien über die bei der künstlichen Immunität im Serum auftretenden specifischen Stoffe war es bekannt geworden, dass auch im normalen Serum von Menschen und nichtimmunisirten Thieren Stoffe vorkommen, welche die gleiche biologische Wirksamkeit entfalten, als die im Laufe der künstlichen Immunisirung auftretenden.

So konnte als der Erste A. Wassermann zeigen, dass das Serum von ca. 80 Procent erwachsener Menschen und sogar dasjenige von über der Hälfte der Kinder, die vorher nach anamnestischen Angaben eine Diphtherie nicht überstanden hatten, Substanzen in ihrem Serum besitzen, welche die gleiche specifische Wirksamkeit auf Diphtheriegift ausüben, wie das künstliche Diphtherie-Antitoxin. Meade Bolton und später Cobbet konnten alsdann zeigen, dass auch im normalen Pferdeserum in ca. 20 bis 30 Procent der Fälle nicht unbeträchtliche Mengen von Diphtherie-Antitoxin vorhanden sind. Ausser dem Diphtherie-Antitoxin enthält das normale Serum noch andere Antitoxine, die sich den bei der künstlichen Immunität auftretenden gleich verhalten.

So fand Landsteiner antitryptische Stoffe im normalen Kaninchen-, Meerschweinchen- und Rinderserum, und Morgenroth im normalen Ziegenserum und Pferdeserum Antikörper gegenüber dem Lab (Antilab) und gegenüber der Cynarose.

Ehrlich fand im normalen Pferdeserum einen Antikörper gegenüber dem Tetanolysin, Neisser und Wechsberg auch einen anderen gegenüber dem Staphylolysin, und Krauss verschiedene Antitoxine gegenüber anderen blutlösenden Stoffen der Bakterien.

Das normale Serum der Menschen und der meisten Thiere entfaltet ferner, wenn auch in weit geringerem Maasse, so doch qualitativ die gleichen baktericiden Wirkungen als das baktericide Immunserum.

Auch die dritte Art von specifischen Stoffen, die wir bei der künstlichen Immunität im Serum in grossen Mengen auftreten sehen, die von Gruber und Durham zuerst entdeckten Bakterien-Agglutinine, finden sich in nicht unbeträchtlichen Mengen im normalen Serum.

Als dann Bordet, sowie Ehrlich und Morgenroth die weitgehende Uebereinstimmung zeigten, welche zwischen den nach Vorbehandlung von Thieren mit Bakterien, und den nach Vorbehandlung mit rothen Blutkörperchen und anderen Zellen auftretenden biologischen Reactionen und den im Serum erscheinenden specifischen Substanzen bestehen, zeigte sich, dass auch die hierbei im Serum auftretenden specifischen Producte, die specifischen Hämolysine und Hämagglutinine, sehr häufig bereits im normalen Serum in mehr oder weniger geringem Grade vorhanden sind. Naturgemäss musste die Frage, ob diese im normalen Serum vorkommenden Substanzen, welche, wie wir soeben kurz auseinander gesetzt haben, sich in ihrer biologischen Wirkung so ganz gleich mit den bei der künstlichen Immunisirung auftretenden Stoffen verhalten, qualitativ identisch seien, die Forschung sehr interessiren. Betreffs des im Serum normaler Weise vorkommenden Diphtherie-Antitoxins nahm bereits A. Wassermann diese Frage in Angriff, und kam in Folge der näheren Untersuchung dieser Stoffe zu dem Schlusse, dass kein Punkt gefunden werden konnte, der gegen die Identität des im normalen menschlichen Serum und des im Immunserum vorkommenden Diphtherie-Antitoxins spricht.

Dieselbe Ansicht äusserte in neuester Zeit von Behring, und andere Autoren, die sich gleichfalls mit dieser Frage beschäftigten, kamen zu der gleichen Anschauung.

Dagegen wurde Anfangs für die im normalen Serum vorkommenden baktericiden Stoffe und Agglutinine diese Identität mit den entsprechenden bei der Immunität auftretenden besonders von R. Pfeiffer sowie von Buchner und Anderen bezweifelt.

Die genannten Autoren gründeten ihre Ansicht darauf, dass die bei der Immunisirung auftretenden baktericiden Körper und Agglutinine sich specifisch verhalten, d. h. immer nur auf die zur Vorbehandlung verwendeten Ausgangskörper wirken, während die im normalen Serum vorhandenen Stoffe alle möglichen Species zu beeinflussen vermögen, dass also z. B. das Serum eines gegen Typhus immunisirten Thieres in einer gewissen Verdünnung auschliesslich nur wieder Typhusbacillen abzutödten und aufzulösen und andererseits zu agglutiniren, dass aber das normale und unverdünnte Serum eines Thieres nicht allein Typhus, sondern auch Cholera, Bacterium coli, Bacillus pyocyaneus und andere Arten abzutödten und zu agglutiniren vermag.



Man nahm daher an, dass im normalen Serum nicht specifische Stoffe vorhanden seien, welche für die verschiedensten Bakterien baktericid (Buchner'sches Alexin) bezw. agglutinirend sich verhalten.

Diese Ansicht musste dann in Folge der Arbeiten von Ehrlich und Morgenroth und der sich an diese anschliessenden Untersuchungen anderer Autoren aufgegeben werden. Ehrlich und Morgenroth zeigten nämlich durch ihre electiven Bindungsversuche, dass, wenn ein normales Serum auf verschiedene Zellenspecies auflösend wirkt, hierbei nicht ein einziger Stoff nur in Wirksamkeit tritt, der auf alle verschiedenen Arten wirkt, sondern, dass in einem solchen Serum gleichzeitig neben einander mehrere Stoffe vorhanden sind, von denen ein jeder eine specifische Affinität nur zu einer Species besitzt.

Die Nichtspecificität des normalen Serums ist also nur eine scheinbare, indem im normalen Serum viele specifische Substanzen gleichzeitig neben einander vorhanden sind. Dementsprechend ist also das frühere Buchner'sche Alexin nicht eine einheitliche Substanz, sondern sie setzt sich aus ebenso vielen specifischen Substanzen zusammen (Zwischenkörper, Ehrlich's Amboceptoren) als das Alexin auf verschiedene Species wirkt.

Ehrlich und Morgenroth konnten ferner zeigen, dass auch der Mechanismus bei dieser Auflösung von Zellen Seitens des normalen Serums genau der gleiche ist, wie Seitens des Immunserums, indem hier wie dort sich die Wirkung aus der Thätigkeit zweier Componenten zusammensetzt, dem Amboceptor und dem completirenden Complement. Ehrlich und Morgenroth haben diese Versuche an den im normalen Serum vorkommenden Hämolysinen gemacht. Sehr bald konnte Bordet das gleiche Verhalten, wie es von vornherein zu erwarten stand, für die im normalen Serum vorkommenden baktericiden Substanzen nachweisen.

Auch für die scheinbar nicht specifischen Bakterien-Agglutinine des normalen Serums konnte Bordet mittels der Ehrlich- und Morgenroth'schen Methodik zeigen, dass es sich hier ebenfalls um das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer specifischer Agglutinine, und dadurch nur vorgetäuschte Nichtspecificität handelt, das gleiche Verhalten, wie es Malkoff für die Hämagglutinine des normalen Serums zeigen konnte.

Wenn also beispielsweise das normale Serum einer Ziege gleichzeitig die Blutkörperchen von Taube, Mensch und Kaninchen agglutinirt, das Serum eines Thieres aber, welches wir mit Erythrocyten einer Taube vorbehandelt haben, in einer gewissen Verdünnung diese Wirkung ausschliesslich nur auf Taubenblutkörperchen zeigt, so kommt dies daher, dass in dem letzteren Serum bei der Verdünnung ausschliesslich nur ein für Taubenblutkörperchen specifische Bindung besitzendes Agglutinin vorhanden ist, in dem normalen Ziegenserum aber gleichzeitig neben

einander 3 Agglutinine sich befinden, von denen jedes einzelne specifische Avidität zu einer anderen Zellenart besitzt.

Der bis dahin angenommene Unterschied der Specificität und Nichtspecificität für diese im Immunserum bezw. im normalen Serum vorkommenden Substanzen musste also in Folge dessen fallen gelassen werden.

Darüber aber, ob das im normalen Serum vorkommende, z. B. auf Typhusbacillen wirkende Agglutinin und das bei der Immunisirung mit Typhusbacillen in so reichlicher Menge im Immunserum auftretende Agglutinin qualitativ dieselben Substanzen sind oder ob es sich bei der Immunisirung um das neue Auftreten von in ihrer Wirkung wohl gleichen aber doch verschiedenen Körpern handelt, darüber fehlen sowohl für diese Stoffe, wie auch für die bei der Auflösung von Bakterien und Blutkörperchen in Frage kommenden specifischen Stoffe, die Amboceptoren Ehrlich's, bisher jegliche bindende exacte Untersuchungen.

Herr Prof. A. Wassermann, dem ich für seine freundliche Anregung und liebenswürdige Unterstützung zu bestem Danke verpflichtet bin, veranlasste mich daher, die experimentelle Prüfung dieser Frage mit Hülfe specifischer Antistoffe in Angriff zu nehmen.

Diesen gleichen Versuchsweg hatten vor uns R. Pfeiffer und Friedberger betreten, um zu entscheiden, ob die im normalen Ziegenserum vorhandenen Amboceptoren die gleichen sind, wie die im Cholera-Immunserum auftretenden. Sie bejahen diese Frage auf Grund ihrer Versuche.

Ich wählte auf Veranlassung des Hrn. Prof. A. Wassermann zur Entscheidung der oben angedeuteten Frage unter den verschiedenen, im normalen und Immunserum vorkommenden biologischen Substanzen die Agglutinine. Der Versuchsplan war dabei der, einerseits gegen die im normalen Serum vorkommenden Agglutinine, ein deren Wirkung aufhebendes Antiagglutinin, und ebenso andererseits gegen das im Immunserum auftretende Agglutinin ein dementsprechendes Antiagglutinin darzustellen.

Die Möglichkeit gegenüber einem Agglutinin ein seine Wirkung aufhebendes Antiagglutinin zu erhalten, war zum ersten Male von Bordet gezeigt worden. Der weitere Versuchsplan bestand darin, nachzusehen, ob das gegenüber dem im normalen Serum vorkommenden Agglutinin wirksame Antiagglutinin auch die Wirksamkeit des im Immunserum auftretenden Agglutinins aufhebt und umgekehrt. War dies der Fall, so konnte mit Rücksicht auf die Specificität aller dieser Antistoffe der sichere Rückschluss gemacht werden, dass das im normalen Serum und das bei der Vorbehandlung im Immunserum auftretende Agglutinin identisch seien. — Ehrlich nimmt auf Grund seiner Seitenkettentheorie die Identität dieser Stoffe an, indem er glaubt, dass beide die gleichen Receptoren darstellen, welche in dem einen Falle bei der Vorbehandlung in Folge Ueber-



production, in dem anderen Falle beim Vorkommen im normalen Serum aus irgend welchen anderen, uns nicht näher bekannten Ursachen von den Körperzellen abgestossen werden und im Blute kreisen.

Wie mir Prof. A. Wassermann mittheilte, hatte er mit Hülfe der obigen Versuchsanordnung die Bearbeitung der obigen Frage bereits für das im normalen Ziegenserum vorkommende Agglutinin gegenüber Bacillus pyocyaneus, und für das bei der Immunisirung einer Ziege mit Pyocyaneus im Immunserum auftretende Pyocyaneus-Agglutinin versucht; indessen war die Lösung der Frage nicht gelungen, da es nicht möglich war, ein Antiagglutinin gegenüber dem Pyocyaneus-Agglutinin zu erzielen. Es stimmt dies überein mit den in jüngster Zeit von Krauss und Eisenberg veröffentlichten Befunden, die ebenfalls vergeblich versucht hatten, gegenüber Bakterien-Agglutininen Antiagglutinine zu gewinnen.

Ehrlich und Morgenroth hatten von vornherein auf Grund der Seitenkettentheorie an dieser Möglichkeit gezweifelt, da ja die Gegengruppe (Receptor) für ein Bakterien-Agglutinin, die agglutinirbare Substanz des Bacteriums ist, und es also in Folge dessen von vornherein unwahrscheinlich war, dass ein solches Agglutinin einen gleichen genau einpassenden Gegenkörper (Receptor) in einem lebenden thierischen Organismusfinden würde.

Das Vorhandensein einer solchen einpassenden Gegengruppe, zu welcher der Stoff, gegen den man einen Antistoff durch Vorbehandlung gewinnen will, specifische Bindungsavidität besitzt, ist aber nach der Seitenkettentheorie für das Auftreten solcher specifischen Gegenstoffe im Serum unbedingtes Erforderniss. Anders liegen dagegen diese Verhältnisse bei den Hämagglutininen, d. h. denjenigen Agglutininen, welche rothe Blutkörperchen zusammenballen. Diese besitzen ihre Gegengruppe, auf welche sie wirken, in den Erythrocyten. Die Erythrocyten bilden einen Bestandtheil des lebenden Organismus, und es findet daher ein Hämagglutinin seine specifische Gegengruppe in demjenigen lebenden thierischen Organismus, dessen rothe Blutkörperchen es zu agglutiniren vermag.

In Folge dessen ist bei den Hämagglutininen durch Vorbehandlung des betreffenden Thieres mit agglutinirendem Serum ein Antiagglutinin zu erzielen, da dieses, wie gesagt, in den Erythrocyten des Thieres seine passenden und abstossungsfähigen Receptoren findet.

Aus diesen Gründen wählte ich, einem Rath von Prof. Wassermann folgend, ein Hämagglutinin zur Entscheidung dieser Frage, und zwar ein Hämagglutinin für Hühnerblutkörperchen.

Das Serum vieler normaler Kaninchen agglutinirt Hühnerblutkörperchen sehr häufig bis zur Verdünnung von 1 : 5.

Andererseits lässt sich durch Vorbehandlung von Kaninchen mittels serumfreier, gewaschener rother Blutkörperchen vom Huhn oder mittels



Injectionen von defebrinirtem Hühnerblut leicht ein Immunserum erzielen, dessen agglutinirende Fähigkeit für Hühnerblutkörperchen sehr hochgradig ist, so dass es noch in einer Verdünnung 1:60 wirkt. Wir hatten also auf diese Weise die beiden für unsere Versuchsanordnung nöthigen Ausgangskörper, ein im normalen Serum in geringer Quantität vorhandenes und ein im Immunserum durch die Vorbehandlung in grösseren Mengen auftretendes Agglutinin.

Meine weiteren Versuche bestanden nun nach dem Dargelegten darin, dass ich einerseits Hühner mit dem normalen agglutinirenden Kaninchenserum vorbehandelte und so, da das Agglutinin in den rothen Blutkörperchen des Huhnes seine Gegengruppe fand, ein Antiagglutinin herstellte, andererseits darin, dass ich eine andere Reihe von Hühnern mit dem Serum von Kaninchen vorbehandelte, das durch vorherige Injectionen des Thieres mit Hühnerblutkörperchen einen sehr hohen agglutinirenden Werth für Hühnererythrocyten erhalten hatte. In diesem letzteren Falle erhielt ich dann ein Antiagglutinin gegenüber dem im Immunserum auftretenden Agglutinin. Das erstere wollen wir der Einfacheit halber als normales Antiagglutinin, das zweite als künstliches Antiagglutinin bezeichnen.

Die Thiere wurden zu diesem Zwecke in fölgender Weise vorbehandelt.

Tabelle I. (A.)

Herstellung eines künstlichen Agglutinins.

Kaninchen mit Hühnerblutkörperchen (gewaschen) vorbehandelt.

I.				II.			
1. März	6 ccm	subcutan	injicirt	24. Februar	10 ccm	subcutan	injicirt
3. „	6 „	„	„	1. März	6 „	„	„
5. „	4 „	„	„	3. „	6 „	„	„
8. „	5 „	„	„	5. „	4 „	„	„
14. „	4 „	„	„	8. „	5 „	„	„
19. „	3 „	„	„	14. „	4 „	„	„
				19. „	3 „	„	„

Blut entzogen. Kaninchenserum agglutinirt Hühnerblutkörperchen in Verdünnung 1:60.

Kaninchen mit Hühnerblut (defibrinirtem) vorbehandelt.

I.				II.			
3. Febr.	3 ccm	subcutan	injicirt	5. März	5 ccm	subcutan	injicirt
19. „	6 „	„	„	8. „	5 „	„	„
21. „	5 „	„	„	14. „	6 „	„	„
24. „	7 „	„	„	19. „	5 „	„	„
5. März	5 „	„	„	25. „	4 „	„	„
14. „	5 „	„	„				
19. „	5 „	„	„				

Herstellung eines normalen Antiagglutinins.

Huhn mit normalem Kaninchenserum vorbehandelt (Kaninchenserum agglutinirt, Hühnerblut 1:5).

1.	März	5 ccm	subcutan	injicirt	22.	März	5 ccm	subcutan	injicirt
6.	„	4 „	„	„	24.	„	5 „	„	„
20.	„	6 „	„	„	26.	„	5 „	„	„

Tabelle I. (B.)

Herstellung eines künstlichen Antiagglutinins.

Huhn mit dem Serum obenstehenden mit Hühnerblutkörperchen injicirten Kaninchens vorbehandelt.

28.	Febr.	5 ccm	subcutan	injicirt	22.	März	2 ccm	subcutan	injicirt
10.	März	10 „	„	„	25.	„	3 „	„	„
18.	„	5 „	„	„					

Tabelle II. (A.)

Prüfung der Stärke der Antiagglutinine.

Normales Antiagglutinin.

Controle: Prüfung mit normalem Kaninchenserum.

1 Theil normales Kaninchenserum mit 1 Theil normalem Hühnerserum und Hühnerblut ergiebt Agglutination.

Verdünnung mit normalem Antiagglutinin.

1 Theil normalen Kaninchenserums mit 1 Theil normalen Antiagglutinins und Hühnerblut ergiebt keine Agglutination.

1 Theil normales Kaninchenserum zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung normalen Antiagglutinins 1:5 und Hühnerblut ergiebt keine Agglutination.

1 Theil normales Kaninchenserum zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung normalen Antiagglutinins 1:10 ergiebt keine Agglutination.

1 Theil normales Kaninchenserum zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung normalen Antiagglutinins 1:20 ergiebt Agglutination.

Wir sehen also, dass gleiche Theile normalen Antiagglutinins in Verdünnung 1:10 die normale agglutinirende Wirkung von Kaninchenserum auf Hühnerblut aufheben.

Tabelle II. (B.) Künstliches Antiagglutinin.

Controle: Prüfung mit Immun-Kaninchenserum.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1 : 30 mit 1 Theil normalen Hühnerserums versetzt ergiebt Agglutination für Hühnerblut.

Verdünnung mit künstlichem Antiagglutinin.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 mit 1 Theil künstlichen Antiagglutinins ergiebt keine Agglutination für Hühnerblut.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung künstl. Antiagglutinins 1:10 ergiebt keine Agglutination.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung künstl. Antiagglutinins 1:20 ergiebt keine Agglutination.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung künstl. Antiagglutinins 1:30 ergiebt keine Agglutination.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung künstl. Antiagglutinins 1:40 ergiebt keine Agglutination.

1 Theil Immunserums in Verdünnung 1:30 zu gleichen Theilen versetzt mit Verdünnung künstlichen Antiagglutinins 1:50 ergiebt Agglutination.

Wir sehen also, dass gleiche Theile künstlichen Antiagglutinins in Verdünnung 1:40 die Wirkung des agglutinirenden Immunserums (1:30) für Hühnerblut aufheben.

Der Entscheidungsversuch bestand nun darin, nachzusehen, ob einerseits das normale Antiagglutinin das künstliche, d. h. immunisatorisch gewonnene Agglutinin, und andererseits das künstliche Antiagglutinin das normale Agglutinin zu neutralisiren vermag.

Dies wurde in folgender Weise entschieden: Normales Kaninchenserum agglutinirt Hühner-Erythrocyten nur bis zur Verdünnung 1:5, das künstlich gewonnene agglutinirende Serum in der Verdünnung 1:60. In einer Verdünnung von 1:30 des Immunserums ist also nur mehr künstlich gewonnenes, nicht mehr aber das natürliche Agglutinin vorhanden. Wir prüften nun, ob der Zusatz von gleichen Mengen natürlichen Antiagglutinins, das also durch Vorbehandlung von Hühnern mit normalem Kaninchenserum gewonnen worden war, zu einer Verdünnung von 1:30 künstlichen Agglutinins (Gesammtverdünnung betrug alsdann 1:60) die agglutinirende Wirkung aufzuheben vermag. Dies ist nun thatsächlich der Fall. Selbstredend hatten wir uns vorher davon überzeugt, dass der Zusatz einer gleichen Menge von normalem von nicht vorbehandelten Hühnern stammenden Serums die agglutinirende Wirkung nicht aufhebt.

Es ist dieser Controlversuch um so nöthiger, als ich bei analogen Versuchen mit Tauben die Beobachtung gemacht habe, dass das normale Taubenserum unter Umständen nicht unbeträchtliche Mengen eines die agglutinirende Wirkung normalen Kaninchenserums für Tauben-Erythrocyten aufhebenden Antiagglutinins besitzt. Die untenstehende Tabelle III möge die Aufhebung der Wirkung des immunisatorisch gewonnenen Agglutinins durch das normale Antiagglutinin veranschaulichen.

Der Gegenversuch wurde in der entsprechenden gleichen Weise angestellt. Analog der im normalen Serum im Vergleich zum Immunserum vorhandenen geringen Menge von Agglutinin befinden sich auch in dem gewonnenen normalen antiagglutinirenden Serum geringere Mengen von Antiagglutinin, als in dem entsprechenden immunisatorischen. —

So hob das Serum der Hühner, die mit normalem Kaninchenserum vorbehandelt waren, die agglutinirende Wirkung des Grenzwerthes agglutinirenden Immunserums nur in einer Verdünnung von 1:10 auf, dagegen



das Serum der Hühner, welche mit immunisatorisch gewonnenem Agglutinin vorbehandelt worden waren, noch in einer Verdünnung 1:40. In der letzten Verdünnung befindet sich also nur Antiagglutinin, welches seine Entstehung dem bei der künstlichen Vorbehandlung auftretenden Agglutinin verdankt.

Wir mussten daher nunmehr entscheiden, ob auch dieses in dieser Verdünnung vorhandene künstliche Antiagglutinin das im normalen Kaninchenserum vorhandene normale Agglutinin zu neutralisiren vermag. Dies ist ebenfalls der Fall, wie aus der nachfolgenden Tabelle IV hervorgeht.

Tabelle III.

Prüfung der Wirkung von normalem Antiagglutinin auf künstliches Agglutinin.

Controle:

Agglutinirendes Serum in Verdünnung 1:30 versetzt mit gleichen Theilen normalen Hühnerserums in Verdünnung 1:10 sofortige Agglutination.

Agglutinirendes Serum in Verdünnung 1:30 versetzt mit gleichen Theilen Verdünnung 1:10 normalen Antiagglutinins ergiebt keine Agglutination.

Tabelle IV.

Prüfung der Wirkung von künstlichem Antiagglutinin auf normales Agglutinin.

Controle:

Normales Kaninchenserum versetzt mit gleichen Theilen normalen Hühnerserums sofortige Agglutination.

Normales Kaninchenserum versetzt mit gleichen Theilen Verdünnung 1:40 künstlichen Antiagglutinins ergiebt keine Agglutination.

Wir sehen somit aus den hier angeführten Versuchen, dass einerseits das normale Agglutinin durch das mittels Vorbehandlung von immunisatorisch gewonnenem Agglutinin erzielte künstliche Antiagglutinin neutralisirt wird, und umgekehrt, und wir sind daher Angesichts der Specificität dieser Antistoffe wohl berechtigt, den sicheren Schluss zu ziehen, dass das im normalen Serum vorkommende und das in Immunserum auftretende Hämagglutinin dieselben Substanzen sind. Es bildet sich daher bei der Vorbehandlung nicht qualitativ ein neuer Körper, sondern es handelt sich um die Vermehrung einer normaler Weise bereits vorhandenen Substanz.

Zum Schluss möchte ich noch eine andere Versuchsreihe anführen, die ich Betreffs der Hämagglutinine angestellt habe. Bekanntlich ist die Frage noch nicht entschieden, in welchem gegenseitigen Verhältnisse die sogen., von Krauss zuerst entdeckten Präcipitine zu den Agglutininen stehen.

Ueber diese Frage haben sich in jüngster Zeit die meisten Autoren, Bordet, Pick u. A. dahin entschieden, dass diese beiden Substanzen von einander verschieden seien, während in früheren Zeiten besonders von



Krauss die Ansicht vertreten wurde, dass dieselben identisch sind. Bordet gründete diese seine dualistische Ansicht besonders auf folgenden Versuch:

Wenn man Meerschweinchen mit Kaninchenblut vorbehandelt, so bekommt man ein agglutinirendes Serum für Kaninchenblutkörperchen. Dieses gleiche Serum ergiebt indessen keine Präcipitine mit Kaninchenserum.

Indessen ist unserer Ansicht nach dieser Versuch, welchen wir nachgeprüft haben und der sich genau den Bordet'schen Angaben nach verhält, für die obige Annahme noch nicht beweisend.

Bordet verglich dabei einerseits die agglutinirende Wirkung des Serums auf die rothen Blutkörperchen, und die präcipitirende Wirkung des gleichen Serums auf die im Serum der zu prüfenden Thiere enthaltenen Eiweisskörper.

Dies sind indessen nicht die entsprechenden Vergleichsobjecte für diese Frage. Sondern der Versuch muss in der Art angestellt werden, dass einerseits die agglutinirende Wirkung des Serums auf rothe Blutkörperchen und andererseits die präcipitirende Wirkung des gleichen Serums auf eine Lösung der in den rothen Blutkörperchen und nicht der im Serum enthaltenen Eiweissstoffe vorgenommen wird.

Ich habe daher den Versuch derart angestellt, dass ich eine Reihe von Meerschweinchen mit Kaninchenblutkörperchen vorbehandelte. Wir erhielten sodann ein Serum, das Kaninchenblutkörperchen agglutinirte.

Zur Prüfung der präcipitirenden Wirkung des gleichen Serums auf die in den rothen Blutkörperchen enthaltenen Eiweisskörper stellten wir uns eine Lösung von sorgfältigst von anhaftendem Serum befreiten Blutkörperchen von Kaninchen her durch Lösung in geringen Mengen destillirten Wassers.

Setzen wir nun das für Kaninchenblutkörperchen agglutinirende Serum zu einer solchen Lösung der Kaninchen-Erythrocyten zu, so traten nach einiger Zeit Verweilens im Brütschrank in den Röhrchen deutliche Präcipitine auf.

Versuch.

Serum von Meerschweinchen mit Kaninchen-Blutkörperchen vorbehandelt Agglutinirt Kaninchen-Blutkörperchen, Verdünnung 1:50, giebt deutliche Präcipitine in Lösung von Kaninchen-Blutkörperchen.

Damit war also gezeigt, dass das Serum, welches rothe Blutkörperchen agglutinirte, in der entsprechenden Lösung dieser rothen Blutkörperchen Präcipitine erzeugt, und es ist meiner Ansicht nach daher der oben angeführte Versuch Bordet's nicht als Beweis gegen die Identität von Agglutininen und Präcipitinen aufzufassen.



Die Verbreitung der bösartigen Neubildungen in Süddeutschland und Schlussfolgerungen über ihre Aetiologie.

Von

Karl Kolb
in München.

(Hierzu Taf. IV.)

I.

Die vorliegende Arbeit hatte das im Titel genannte Ziel, die Häufigkeit und geographische Verbreitung der bösartigen Neubildungen oder, wie sie der Kürze wegen bezeichnet seien, des Krebses in Süddeutschland zu untersuchen und die sich etwa daraus für die Lehre von der Entstehung desselben ergebenden Schlussfolgerungen zu ziehen. Der Gang der Arbeit führte von selbst zu Weiterem; einmal zeigte es sich nothwendig, die topographischen Verhältnisse auch jenseits der zufälligen Grenzen Süddeutschlands zu betrachten und ferner mussten die sich aufdrängenden ätiologischen Fragen, sollten sie nicht einseitig nur auf Grund jener topographischen Befunde beantwortet, auch von weiteren Gesichtspunkten aus erörtert werden. Ich habe trotzdem den obigen Titel nicht geändert, weil jene über das ursprüngliche Ziel hinausgehenden Untersuchungen und Betrachtungen nicht erschöpfend sind, sondern nur soweit ausgeführt wurden, als zur Vervollständigung der ursprünglichen Aufgabe nothwendig war.

Keine Krankheit hat im letzten Decennium so sehr das theoretische und praktische Interesse der Aerzte erweckt, als das Carcinom, „der ärgste Feind des Menschengeschlechts", wie es Prof. Kehr nennt. Aber es war ziemlich umsonst. „Wenn wir ehrlich sein wollen," sagt Czerny[1], „müssen wir zugeben, dass die unzähligen mühseligen Untersuchungen der Geschwülste wohl eine Menge naturwissenschaftlicher Kenntnisse über diese

[1] *Beiträge zur klin. Chirurgie.* Bd. XXV. S. 243 ff.



Materie gebracht haben, dass wir aber in der Erkenntniss der Ursachen, ja selbst der Definition der Geschwülste noch ziemlich auf demselben Standpunkt stehen, auf welchen uns das Geschwulstwerk von Virchow gebracht hat."

Es wäre darum schwer begreiflich, warum man in Deutschland bis in die letzten Jahre neben der histologischen und klinischen Forschung nicht auch die statistische und statistisch-geographische Methode benützt hat, wie es schon vor über 40 Jahren in England hauptsächlich durch Farr und Haviland[1], seit Ende der 80er Jahre in Frankreich durch Arnaudet[2], Brunon und Fiessinger in vielversprechender Weise geschehen ist, wenn man nicht die, ich möchte sagen, berufsmässige Missachtung der statistischen Methode von Seiten der deutschen Medicin kennte und nicht wüsste, dass die Wissenschaft überall noch lange nicht in dem Grade international ist, dass sie ausländische Ergebnisse sofort in succum et sanguinem aufnimmt. Erst in den letzten Jahren ist durch die Bemühungen von Finkelnburg[3], Mäder[4] und vor Allem Behla darin auch bei uns eine Besserung eingetreten und in der nächsten Zeit wird sich ihnen die grosse Berliner Sammelforschung anreihen.

Die statistische Methode kann nicht nur über einzelne Fragen aufklären, wie über die zur Zeit viel besprochene Zunahme der Krebshäufigkeit, über die örtliche Verbreitung, das verschiedene Befallenwerden der einzelnen Altersclassen, der Geschlechter, sondern sie kann auch möglicher Weise Fingerzeige geben über die Natur der Krankheit. Wäre der Krebs z. B. eine parasitäre Krankheit, so träfe auf ihn der Ausspruch Krieger's[5] zu: Ich glaube, dass, wenn wir die Bedingungen erst einmal genau kennen, unter denen Krankheitserreger wirken, wir damit auch wesentliche Schlüsse auf die Natur derselben zu ziehen vermögen. Selbst wenn dieses nicht der Fall wäre, könnte die Statistik wenigstens die theoretisch, wie therapeutisch wichtigen Beförderungs- oder Hemmungsursachen der Krankheit aufdecken. Sogar wenn wir einen Krebserreger gefunden hätten, würde es wie bei der Tuberculose noch ausgedehnter Forschungen bedürfen, um nicht nur durch Laboratoriumversuche, son-

---

[1] The geographical distribution of cancer. Vortrag in der medicin. Gesellschaft von London, Nov. 1868, und in vielen folgenden Arbeiten.

[2] Cancer dans une commune de Normandie. *Union médicale.* 1889 und späteren Arbeiten.

[3] Untersuchungen über die Ausbreitung der Krebserkrankungen in Preussen. *Centralblatt für öffentl. Gesundheitspflege.* 1894.

[4] Die stetige Zunahme der Krebserkrankungen in den letzten Jahren. *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXIII.

[5] *Aetiologische Studien.* 2. Aufl. S. 256.



dern auch durch umfassende epidemiologische Studien die natürliche Verbreitungsweise der Krankheit kennen zu lernen.

Die statistische Untersuchung des Vorkommens der bösartigen Neubildungen hat zunächst zu orientiren und zwar müssen deshalb und wegen des vielfach unvollständigen und ungenügenden Materiales grosse Zahlen, wie sie die officielle Statistik für ganze Staaten giebt, zu Grunde gelegt werden. Niemand wird den Vortheil kleiner, aber genauerer Zahlen für gewisse Zwecke bestreiten, aber es heisst doch die Grundsätze der statistischen Methode verkennen, wenn z. B. W. Strohmayer meint: Zahlen reden wohl, aber nicht immer richtig, zumal wenn mit den wachsenden Zahlen auch die Irrthümer multiplicirt werden oder selbst L. Pfeiffer sich dahin ausspricht, dass das vorhandene Material über Krebs „um so weniger Werth hat, je massenhafter es uns entgegengebracht wird“. Das einseitige Verlangen absoluter Richtigkeit hat im Experiment seine volle Berechtigung, nicht aber in der Statistik. Es verzichtet nicht nur von vornherein auf die Vortheile der grossen Zahlen, sondern es führt auch zu jener, man könnte nachgerade sagen, berüchtigten Krankenhausstatistik, über welche, wie Geissler sich ausdrückt, schon Oesterlen die volle Schale des Spottes ausgegossen hat. Sie verdient diesen Spott, insoweit sie, obwohl in jedem einzelnen Falle möglicher Weise richtig, den fundamentalen Fehler macht, einen zufälligen, nach Alter, Beruf, Geschlecht, Wohlstand u. s. w. ganz einseitig zusammengesetzten Theil als richtiges Abbild der ganzen Bevölkerung behandelt. Man darf überhaupt die Massenstatistik trotz ihrer unvermeidbaren Mängel nicht allzu skeptisch beurtheilen. Verfasser hat z. B. vor zehn Jahren von der Abnahme der Tuberculose-Sterblichkeit in England gesprochen, worauf er von competentester Seite darauf hingewiesen wurde, dass zu diesem Schlusse die englischen Zahlen zu unsicher seien, — heute zweifelt Niemand mehr an der Thatsächlichkeit dieser Abnahme in England.

Allerdings ist es nothwendig, dass auch die Zahlen der officiellen Medicinalstatistik vor ihrer Benutzung auf ihren inneren Werth geprüft werden. In Ländern, welche überhaupt mangelhafte Statistik haben, in Ländern ohne obligatorische und ärztliche Leichenschau, in Ländern, welche überhaupt in der Cultur zurückgeblieben sind, haben die verwendbaren Zahlen selbstverständlich geringeren Werth und können nicht einfach Zahlen gegenüber gestellt werden, welche in einem hochcultivirten Lande mit guter Leichenschau gewonnen worden sind: die zuverlässigste Vergleichung werden Zahlen zulassen, welche im gleichen Lande und hier unter ähnlichen Verhältnissen erhoben worden sind. So sind die Angaben über die Seltenheit des Krebses in Afrika und anderen südlichen Ländern im Allgemeinen von geringem Werth und werden auch durch Beobach-



tungen einzelner Forscher, z. B. Breitenstein's, unwahrscheinlich gemacht.

Das Material, welches uns bisher die officielle Statistik zur Verfügung gestellt hat, ist aber wenigstens zum Theile ein sehr werthvolles und es ist zu bedauern, dass es bis jetzt noch nicht genügend verarbeitet worden ist. Zu der genaueren Bearbeitung, die auch nicht seine Aufgabe ist, fehlen dem staatlichen Statistiker vielfach die Fachkenntnisse und das Interesse des Arztes, dem Arzte aber die Neigung und Vertrautheit mit der statistischen Methode, welche gerade so, wie jede andere, erst gelernt werden muss, und nicht, wie Mancher noch glaubt, von Jedem, der addiren kann und die Geduld hat, eine Tabelle zusammenzufügen, gehandhabt werden kann. So werden bedenkliche Beispiele unrichtiger Anwendung bei Besprechung des Verhältnisses von Krebs und Tuberculose erwähnt werden.

Erst wenn die Untersuchung ganzer Länder uns orientirt hat, ist es an der Zeit, sie immer mehr auf kleinere Gebiete zu richten. Haviland[1] will, wie Farr, zum Zwecke der medicinischen Geographie die möglichst weit gehende Theilung des Landes, z. B. in England statt der 630 Districte die Benützung der 2080 Subdistricte. Zu einer so weit gehenden Einzelforschung fehlt allerdings bis jetzt fast überall die zuverlässige Grundlage.

Methode der Berechnung. Bezüglich der statistischen Berechnung der Neubildungen ist kurz Folgendes anzuführen. Von der Berechnung des Verhältnisses der Krebstodesfälle zu der Zahl sämmtlicher Todesfälle sollte ganz abgesehen werden. Letztere ist ein ständig sich ändernder, von tausend Ursachen abhängiger Maassstab und gerade deshalb als Maassstab in der Regel nicht zu benutzen. Die für die Regel einzig richtige Berechnung nach der Zahl der Lebenden wurde nach dem bewährten Vorgang der Engländer auf eine Million Lebender vorgenommen und die Verhältnisszahlen dieser Arbeit sind immer als solche aufzufassen, wenn nicht ausdrücklich anders bemerkt ist. Bei der Untersuchung der Häufigkeit der Neubildungen, welche doch nach bisheriger Annahme das weibliche Geschlecht in stärkerem Grade ergreifen, ist eine möglichst getrennte Behandlung der beiden Geschlechter nothwendig. Ebenso haben schon vor Jahrzehnten Farr und Haviland mit Rücksicht auf das ungleiche Erkranken der einzelnen Altersclassen eine getrennte Behandlung dieser verlangt und auch für England möglichst durchgeführt. Da die Neubildungen eine ganz überwiegende Krankheit der höheren Altersclassen sind, diese aber in sehr verschiedenem Maasse in den einzelnen Staaten, noch mehr an den einzelnen Orten vertreten sind — man denke nur an

[1] A. a. O. S. 314.



Garnisonen, Schulen, Pfründeranstalten u. s. w. — so wäre allerdings das Richtigste die Berechnung für die einzelnen Altersclassen, z. B. von je zehn Jahren. Das erlaubt aber einerseits das Material gewöhnlich nicht, andererseits würde sich die Mühe vervielfachen und endlich würde die Uebersichtlichkeit fehlen. Diese weit gehende Ausscheidung ist jedoch zum Glücke nicht unbedingt nöthig, da erst vom 30., noch mehr vom 40. Jahre an die Neubildungen so überaus häufig werden. Nach dem zehnjährigen Durchschnitte treffen in Bayern 93.4 Procent aller Todesfälle durch Neubildungen bei den Männern und 91·6 Procent bei den Weibern auf das Alter nach dem vollendeten 40. Jahre und in den einzelnen Kreisen schwankt dieses Verhältniss nur zwischen 92.2 und 94·6 Procent bei den Männern und zwischen 90.35 und 93·7 Procent bei den Weibern; mit anderen Worten, die auf das Alter bis zu dem Ende des 40. Lebensjahres treffenden Krebstodesfälle betragen im Mittel bei beiden Geschlechtern nur 7.6 Procent. Nach einer Bearbeitung von Dr. Bauer in Stuttgart, welche derselbe mir gütigst mittheilte, kamen im Jahre 1899 in Württemberg unter den ärztlich bestätigten Krebstodesfällen bei den Männern sogar nur 2.4, bei den Weibern 5·6 Procent, bei beiden Geschlechtern 4·2 Procent aller Fälle vor dem 41. Lebensjahre vor. (Nebenbei bemerkt, sprechen diese Zahlen nicht für die mehrfach gegebene Erklärung der Zunahme der Häufigkeit des Krebses durch eine Zunahme der Krebsfälle in jüngeren Jahren).

Eine Berechnung der Fälle über 40 Jahren umfasst also jedenfalls die überwiegende Mehrzahl aller Fälle und zur Orientirung dürfte eine solche Berechnung oder die der Fälle über 35 Jahren, wie ich sie erst nachträglich von Haviland[1] ausgeführt fand, genügen. Laspeyres[2] hat ganz kürzlich ebenfalls verlangt, dass wenigstens nur die Bevölkerung von 30 bis 80 Jahren in Rechnung gezogen werde. Eine Trennung nach den Altersclassen von 40 bis 60 und von über 60 Jahren wäre allerdings zur grösseren Genauigkeit wünschenswerth, einmal weil ja das Zahlenverhältniss zwischen diesen beiden Altersclassen an den einzelnen Orten ebenfalls differirt, und Orte mit verhältnissmässig mehr Greisen sonach eine scheinbar höhere Krebssterblichkeit haben und andererseits weil, wie Prinzing[3] nachweist, die Todesursachen im höheren Alter, ja schon vor 60 Jahren, viel unzuverlässiger sind. Doch auch unsere Berechnung, welche alle Altersclassen über 40 Jahre zusammenfasst, dürfte um so mehr genügen, als alle die Störungen durch die überaus grosse Verschiedenheit

[1] *The Practitioner.* 1899. p. 400.

[2] *Centralblatt für öffentl. Gesundheitspflege.* 1901. S. 370.

[3] *Württemberg. Jahrbuch.* 1900. S. 292.



des Vorkommens der Altersclassen der Kindheit, Jugend und des früheren Mannesalters wegfallen. Die Bevölkerung über 40 Jahren machte — es ist dies zur Beurtheilung der Verhältnisse wichtig — im Jahre 1895 im Elsass 28.2, in Württemberg 28·1, in Bayern 27·8, in Baden 27·3, in Hessen 26·5 Procent der Gesammtbevölkerung aus und man ersieht daraus, wie gleichmässig sie im Ganzen in diesen Staaten vertreten ist und wie angemessen die auf sie bezogenen Verhältnisszahlen mit einander verglichen werden können.

Noch einige Worte über die Berechnungen der vorliegenden Arbeit im Besonderen.

Zu einer möglichst detaillirten Behandlung sind nach Haviland's Forderung kleinere Bezirke benutzt worden. Um andererseits möglichst grosse Zahlen für die manchmal sehr kleinen Bezirke zu erhalten, müssen möglichst viele Jahre der Untersuchung zu Grunde gelegt werden. Für Bayern wurden die 10 Jahre 1890 bis 1899, für Baden die 11 Jahre 1888 bis 1898, für Württemberg, Elsass und Hessen die 8 Jahre 1892 bis 1899, endlich für Sigmaringen die 7 Jahre 1892 bis 1898 benutzt.

Eine Vertheilung der Krebstodesfälle auf Altersclassen war nur für Bayern möglich. Doch dürften die möglichen Fehler nicht gross sein, wenn man für die übrigen Staaten 7 Procent als auf das Alter vor dem 41. Jahre fallend annimmt und berechnet. Jedenfalls sind die möglichen Fehler kleiner, als wenn man auf die Berechnung nach Altersclassen ganz verzichtet. Man vergleiche z. B. den Platz von Nürnberg, Stadt, in der Reihenfolge bei Berechnung der Gesammtbevölkerung (Nr. 166) und bei der der Bevölkerung über 40 Jahren (Nr. 281).

Die, wie schon oben angeführt wurde, zu verlangende getrennte Behandlung der Geschlechter konnte leider nur für Bayern ausgeführt werden, da für die anderen süddeutschen Staaten die dazu nöthigen Angaben fehlen.

Um eine allgemeine Uebersicht zu erhalten, lässt es sich nicht umgehen, das Sterblichkeitsverhältniss der Gesammtbevölkerung ohne Trennung der Geschlechter zu berechnen, und es geschah dies auch so für Bayern der Gleichmässigkeit mit den anderen Staaten wegen. An und für sich dürfte es in Staaten, für welche die Verhältnisse der Männer und Weiber gesondert berechnet werden können, richtiger sein, die Verhältnisszahl der beiden Geschlechter zu addiren und durch 2 zu theilen, um die so zu sagen virtuelle Häufigkeit einer Todesursache zu finden. Es würde zu weit führen, diese Ansicht hier näher zu begründen. Für Bayern wurden indessen in die Tabelle die nach dieser Art berechneten Zahlen unter Spalte 16 ebenfalls eingesetzt.



Berechnung der Gesammtbevölkerung.

Es lässt sich leider nicht vermeiden, hier technische Einzelheiten für den Leser anzuführen, welcher die Grundlagen der vorliegenden Arbeit selbst prüfen will.

Für alle Staaten musste von der Zählung vom December 1895 ausgegangen werden, da nur für diese die nöthigen Angaben der Altersclassen zu erhalten waren. Für Bayern war die Durchschnittsbevölkerung für die Jahre 1890 bis 1899 zu berechnen. Sie wurde folgendermaassen erhalten: Für 1895 ist die Zahl der in diesem Jahre thatsächlich Gezählten als Durchschnittsbevölkerung angenommen. Für die 5 Jahre 1890 bis 1894 wird die Annahme gemacht, dass die Bevölkerung während dieses Zeitraumes gleichmässig zugenommen und Mitte 1892 die Hälfte der Zunahme erreicht hat. Dieser Stand um Mitte 1892 wird dann als Durchschnittsbevölkerung der genannten 5 Jahre angenommen. Da z. B. die Bevölkerung im ganzen Königreich Bayern in diesen Jahren um 4 Procent nach dem Berichte des statistischen Bureau zugenommen hat, so wäre der Stand um Mitte 1892, die angenommene Durchschnittsbevölkerung, um 2 Procent kleiner, als die im Jahre 1895 wirklich gezählte Bevölkerung. Dabei wird allerdings ein kleiner Fehler begangen, insofern als die Procentzunahme sich ja nicht auf die Bevölkerung von 1895, sondern auf die kleinere von 1890 bezieht. Der Abzug ist also etwas zu gross, was aber wieder dadurch ziemlich corrigirt werden dürfte, dass die Bevölkerungszählungen der Jahre 1890 und 1895 erst im December, nach Mitte des Jahres ausgeführt wurden, also grössere Zahlen ergaben, als dem thatsächlichen Jahresdurchschnitt entspricht. Da wo übrigens bei dieser Berechnung grössere Fehler vorgekommen wären, d. h. wo die Zunahme mehr als 10 Procent der Bevölkerung ausmachte, wurde die Procentzunahme auf die Bevölkerung von 1890 statt von 1895 berechnet, so bei München Stadt, München I, Rosenheim, Ingolstadt, Bayreuth, Hof, Forchheim, Kulmbach, Ansbach, Erlangen, Nürnberg Stadt und Land.

Für die Jahre 1896 bis 1899 wird ebenfalls als mittlere Bevölkerung diejenige von 1895 plus die Hälfte der Zunahme von 1895 bis 1900 berechnet. Die Zunahme im ganzen Königreich betrug 6·1, die Hälfte also 3.05 Procent.

Die Durchschnittsbevölkerung des Königreiches für den ganzen Zeitraum der 10 Jahre wurde nun erhalten, indem für 1895 die Zahl 100, für die Jahre 1890 bis 1894 fünfmal $100 - 2 = 98$, für 1896 bis 1898 viermal $100 + 3 \cdot 05 = 103 \cdot 05$ gesetzt, diese Zahlen zusammengezählt und dann durch 10 getheilt wurden. Die erhaltene Zahl 102·2 Procent wurde dann mit der Zählungsziffer von 1895 multiplicirt.



In gleicher Weise wurde die Bevölkerung der einzelnen Kreise, Städte und Aemter überall da berechnet, wo die Zunahme eine nennenswerthe war, und selbstverständlich eine örtliche Abnahme statt einer Zunahme in umgekehrtem Sinne berücksichtigt. Für Bezirke oder Städte, welche Aenderungen der Verwaltungsgrenzen erfuhren, wie München und Nürnberg mussten besondere Berechnungen vorgenommen werden.

Für Baden war die Durchschnittsbevölkerung der 11 Jahre 1888 bis 1898 zu berechnen. Die Mitte dieses Zeitraumes fällt auf die Mitte des Jahres 1893 und die Bevölkerung zu diesem Zeitpunkte dürfte als die Durchschnittsbevölkerung der genannten Jahre zu betrachten sein. Die Mitte 1893 steht fast gleich weit ab vom December 1890 und December 1895, dem Zeitpunkte der beiden Volkszählungen. Da die Zunahme der badischen Bevölkerung von 1890 bis 1895 3·9 Procent der Bevölkerung von 1895 beträgt, so kann als Durchschnittsbevölkerung für die elfjährige Periode die Zahl von 1895 weniger $\frac{3 \cdot 9}{2}$ Procent angenommen werden, sonach um kaum 2 Procent niedriger als die Bevölkerung von 1895. Nur bei Mannheim beträgt der Unterschied 6·1, bei Karlsruhe 5, bei Constanz $3^1/_2$, Heidelberg 3, Freiburg $2^1/_2$ Procent. Die Sterbeverhältnisszahlen wären also für Baden um 2, für die genannten Städte entsprechend mehr zu vergrössern, weil sie auf eine um so viel zu grosse Bevölkerung berechnet wurden. Es wurde aber von einer Correctur abgesehen, weil die Fehler immerhin nur klein und für das Grossherzogthum selbst fast überall gleich sind.

Für Württemberg, Elsass und Hessen fällt die Volkszählung Ende 1895 gerade in die Mitte der Beobachtungszeit 1892 bis 1898, so dass hier ohne Weiteres die Zählung vom December 1895 zu Grunde gelegt werden konnte. Nur für die Berechnung der Altersclassen Württembergs wurde die mir gütigst mitgetheilte Alterszählung vom Juni 1895 benutzt, bei welcher jedoch eine kleine Correctur nöthig war, da sie die Dienstboten ausserhalb Stuttgarts nicht mitgezählt hat.

Die Sterblichkeitsstatistik Süddeutschlands.

Die Sterblichkeitsstatistik steht bekanntlich im Deutschen Reiche noch nicht auf der Höhe, welche andere Staaten theilweise schon seit Jahrzehnten erreicht haben. Gerade der grösste deutsche Staat besitzt sogar heute noch, mit wenigen localen Ausnahmen und mit Ausnahme der Regierungsbezirke Kassel, Wiesbaden und Schleswig noch keine obligatorische Leichenschau und auch in Sachsen haben die Geistlichen und Kirchenbuchführer bei genauer Kenntniss die von den Leichenschauern, über-



wiegend Laien, angegebenen Todesursachen zu „berichtigen" (Guttstadt). Dass unter diesen Umständen eine Sterblichkeitsstatistik nur beschränkten Werth haben kann, liegt auf der Hand; ihre Ergebnisse lassen sich trotz aller formell trefflichen Bearbeitung nicht mit denen jener anderen Staaten vergleichen. Sonach stehen auch aus ihnen abgeleitete Schlussfolgerungen über den Grad der Seltenheit des Krebses in Norddeutschland gegenüber Süddeutschland auf schwachen Füssen.

Um so werthvoller ist im Ganzen das Material, welches Süddeutschland bietet, in dem überall, mit Ausnahme des grössten Theiles von Elsass-Lothringen, seit Jahrzehnten die obligatorische Leichenschau eingeführt ist.

In Bayern, dessen Mortalitätsstatistik Geissler schon vor 20 Jahren ebenso wichtig nannte, wie die englische, wurde bereits im Jahre 1825 bezw. 1839 die allgemeine Leichenschau eingeführt und schon seit 44 Jahren werden die Todesursachen auf Grund dieser und der Zusammenstellungen der Amtsärzte veröffentlicht. Seit dem Jahre 1888 werden gut- und bösartige Neubildungen ohne Unterschied des Sitzes unter den Todesursachen zusammengestellt.[1] Wenn nun auch in Bayern die Leichenschau noch nicht durchgehends von Aerzten, sondern noch sehr viel von Laien ausgeführt, ferner, was noch wichtiger sein dürfte, noch keineswegs überall durch Angabe der Diagnose von Seiten des behandelnden Arztes erst begründet wird, so ist hier doch ein Material im Laufe der Jahre gesammelt worden, wie es bis jetzt werthvoller kein Staat des Reiches, ausser etwa Baden und Hessen besitzt. Die Zahl der ärztlich Behandelten unter den Gestorbenen betrug 1888 $57^1/_2$, 1899 63 Procent. Es ist für die Vergleichung der Häufigkeit des Krebses in den einzelnen Regierungsbezirken zu berücksichtigen, dass diese in Bezug auf Benutzung ärztlicher Hülfe grosse Unterschiede zeigen: im Jahre 1895 waren von den Gestorbenen behandelt gewesen in Oberbayern 74 Procent, in Niederbayern 43, Pfalz 65, Oberpfalz 39, Oberfranken 54, Mittelfranken 64, Unterfranken 68, Schwaben 62 Procent. Doch ist beizufügen, dass Krebskranke häufiger ärztlich behandelt werden, als durchschnittlich andere Kranke, dass unter 100 an Neubildungen Gestorbenen als Minimum $86^1/_2$ Procent (Oberfranken), als Maximum 97 Procent (Oberbayern und Schwaben), im Durchschnitt 94 Procent ärztlich behandelt worden waren. Die als durch Neubildungen herbeigeführt angemeldeten Todesfälle sind daher wohl überall mit gleicher Sicherheit als solche anzusehen; dagegen darf man annehmen, dass in den Gegenden mit seltener ärztlicher Behandlung weniger Krebsfälle gemeldet wurden, als anderswo.

---

[1] *Generalbericht über die Sanitätsverwaltung im Kgr. Bayern.* Bd. XX. S. 11.

Baden besitzt die obligatorische Leichenschau seit 1875 und hat (ebenso wie neuestens Württemberg) Bayern mit der wichtigen grundsätzlichen Bestimmung überholt, dass der behandelnde Arzt die Erklärung der Todesursache abzugeben hat. Die Zahl der ärztlich Behandelten war schon 1874 $71^1/_2$ Procent der Gestorbenen.

In Hessen ist die Leichenschau grundsätzlich Aerzten und Wundärzten, nur im Nothfalle Laien übertragen und die Todesursache wurde 1898 bei 87 Procent der Verstorbenen durch einen Arzt bestätigt[1], wobei aber nicht ersichtlich ist, inwieweit darunter der ärztliche Leichenschauer oder der behandelnde Arzt zu verstehen ist.

In Württemberg besteht die obligatorische Leichenschau seit 1882; sie ist aber fast in allen Oberämtern zum grössten Theil Nichtärzten übertragen und die vorgesehene Eintragung der Todesart in die Leichenscheine durch den behandelnden Arzt ist bis 1898 nur in einzelnen Städten (in Stuttgart freiwillig seit 30 Jahren) ausgeführt worden. Seither wird ihre allgemeine Durchführung von der Regierung verlangt. Die Zahl der in ärztlicher Behandlung gestandenen Gestorbenen war etwa 60 Procent im Jahre 1892 und 63 Procent im Jahre 1899, also gerade so gross, wie in Bayern.

In Elsass-Lothringen ist allein in Süddeutschland die Leichenschau noch nicht allgemein durchgeführt; nur einzelne Kreise, wie Strassburg und Metz besitzen sie bis jetzt. Im Jahre 1884 kamen auf tausend Todesfälle noch 80, deren Ursache unbekannt war, 1897 nur noch 6.

Bezüglich der Benennungen der verschiedenen officiellen Sanitätsberichte ist anzuführen, dass Bayern die „gut- und bösartigen Neubildungen“, Württemberg die „Neubildungen“ zusammenfasst. In Baden sind unter „Krebs“ „Krebs und Geschwülste“ zu verstehen; in Elsass wird die Bezeichnung „Krebs und andere Tumoren“ gebraucht. Somit wird, wenn auch unter verschiedenen Namen, überall das Gleiche zusammengefasst.

Das Carcinom macht nach Pfeifer 85, das Sarcom 10, die anderen bösartigen Geschwülste 5 Procent aller aus. Die Zusammenfassung derselben, wegen deren Mancher den Werth der Statistik bezweifelt, ist unbedenklich, insofern die Entscheidung der ätiologischen Cardinalfragen für alle in gleichem Sinne erfolgen wird.

[1] Prinzing, *Württemberg. Jahrbuch.* 1900. S. 279.



II.

Oertliche Unterschiede der Häufigkeit des Krebses.

Vor Eintreten in unser eigentliches Thema ist es nöthig, einige allgemeine Verhältnisse zu berühren. Bei Betrachtung des Vorkommens des Krebses in einzelnen Ländern ergeben sich sehr bald zwei Thatsachen, die ungleiche Verbreitung in einzelnen Ländern (Haviland, Finkelnburg[1], Behla) und die Zunahme der Krankheit in den letzten Decennien.

Die ungleiche Verbreitung in den einzelnen Ländern hängt unzweifelhaft zu einem sehr grossen Theil von Ungleichheit der Erhebungen ab; Niemand bezweifelt aber wohl heute mehr, dass Verschiedenheiten thatsächlich vorhanden sind, nicht nur zwischen ganzen Ländern, sondern auch zwischen einzelnen Landestheilen und einzelnen Orten. Es ist deshalb hier nicht nöthig, näher auf diese Verhältnisse einzugehen; es genügt, einige Angaben über die Häufigkeit des Krebses in einzelnen Ländern und Städten zur Vergleichung mit dem später für Süddeutschland Gefundenen anzuführen, wobei aber von vornherein zu betonen ist, dass die mitzutheilenden Zahlen aus verschiedenen Gründen wohl ein ungefähres Maass der Häufigkeit des Krebses an den betreffenden Orten geben, keineswegs aber als gleichwerthige Zahlen zu genaueren Vergleichen benutzt werden können. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf eine Million der Gesammtbevölkerung.

Während Hirsch noch 1886 für Mitteleuropa die niedrige Zahl von 300 bis 400 jährlicher Todesfälle giebt, hat nach neueren Angaben:

Italien[2] . . .	1899	519	England[4] . .	1897	787
Preussen[3] . .	1897	520	Sachsen[3] . .	1897	840
Irland[4] . . .	1897	579	Schweden[5] .	1894	850
Norwegen[5] . .	1893	639	Holland[5] .	1896	880
Oesterreich[6] .	1897	680	Schweiz[7] . .	1898	1324
Schottland[4] .	1897	770			

L. Pfeiffer nimmt excessive Sterblichkeit an Krebs dann an, wenn die Zahl 1000 überschritten wird[8]: dies darf nach den neueren Berichten wohl nur für grössere Bezirke angenommen werden, denn für einzelne

[1] *Centralblatt für öffentl. Gesundheitspflege.* 1894. 13. Jahrg. S. 251.
[2] *Annuario statistico Italiano.* 1900.
[3] *Medic.-statist. Mittheilungen des Reichs-Gesundheitsamtes.* Bd. VI.
[4] Payne, *Lancet.* 1898. T. II. p. 765 ff.
[5] Behla, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVI. S. 594.
[6] *Oesterr. Statistik.* Bd. LIV.
[7] Nencki, *Zeitschrift für Schweizer. Statistik.* 1901.
[8] *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1900. S. 261.



Städte findet sich häufig diese Zahl überschritten. Als Beispiele sei die Sterblichkeit in folgenden Städten angeführt:

New-York[1]	1890	628
London[1].	1881 bis 1890	680
Edinburg[1]	1892	930
den französ. Städten[2] . .	1897	980
Hamburg[3]	1900	1008
Paris[1]	1897	1180
dänischen Städten[4] . . .	1890 bis 1895	1180
Berlin[5] bei Männern . .	1895	1537
„ „ Weibern . .	1895	1775

Eine sehr viel erörterte Frage, über welche bis jetzt durchaus keine Einigkeit erreicht wurde, ist die nach der Häufigkeit in Stadt und Land. In Deutschland ist besonders Finkelnburg dafür eingetreten, dass ein Ueberwiegen des Krebses in den Städten bei aller Vorsicht in der Deutung der vorliegenden Zahlen anzunehmen sei; die Sterblichkeit daran sei auch in acker- und weinbautreibenden Bezirken, wie Coblenz und Trier, niedriger, als es in industrie- und städtereichen, wie Köln und Düsseldorf und nach Mäder[6] war die Krebssterblichkeit in Preussen 1891 bis 1896 in der Stadt fast doppelt so gross, als auf dem Lande, 795 gegen 386. Laspeyres[7] erklärt allgemein: „Mit zunehmender Bevölkerungsdichtigkeit steigt die Höhe der relativen Krebssterblichkeit“. Für die grössere Häufigkeit des Krebses in der Stadt spricht auch einigermaassen die österreichische Berechnung von 1897[8], wonach derselbe sich im Ganzen um so häufiger vorfand, je grösser die betreffenden Orte waren. Auf 1000 Todesfälle kamen Todesfälle an Neubildungen

an Orten bis 500	Einwohner	24·3
„ „ von 501 bis 2000	„	18·6
„ „ „ 2001 bis 5000	„	23·6
„ „ „ 5001 bis 10000	„	32·3
„ „ „ 10001 bis 20000	„	38·8
„ „ über 20000	„	51·0
im ganzen Reiche		26·5

[1] Williams, *Twentieth century of practical medecine.* Vol. XVII. p. 252, 297.
[2] *Annuaire statistique de la France.* 1899. T. XIX.
[3] Reiche, *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 7, 8, 89.
[4] Behla, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVI. S. 594.
[5] Comité für Krebsforschung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 9. Mai 1901.
[6] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIII. S. 238.
[7] *Centralblatt für öffentl. Gesundheitspflege.* 1901. S. 370.
[8] *Oesterr. Statistik.* Bd. LVII.



Aber abgesehen von der schon früher berührten bedenklichen Berechnung nach der Zahl der sämmtlichen Todesfälle ist es merkwürdig, dass das Mittel der kleinsten Orte fast das allgemeine Mittel erreicht und grösser ist, als das der grösseren Orte bis 5000 Einwohner. Eigenthümlicher Weise zeigt übrigens die französische Statistik, welche bekanntlich nur die Städte umfasst, auch eine relative Zunahme der Krebstodesfälle mit der Grösse der Städte, doch in weit geringerem Maasse und nicht regelmässigem Ansteigen. In Schottland ist nach Payne die Sterblichkeit an Krebs in den 8 grössten Städten höher, als im Lande im Allgemeinen. Auch in England hatten alle Arbeiter auf dem Lande eine Krebssterblichkeit unter dem Mittel und sehr viel niedrigere, als Tagelöhner und Fabrikarbeiter in London.[1] In Sachsen kamen 1898 und 1899 auf 1 Million Lebender Krebstodesfälle vor in den Städten über 8000 Einwohner 970 und 1030, in den kleineren und auf dem Lande 880 und 910[2], und ähnlich war das Verhältniss der 1897 in den deutschen Grossstädten zu den in der übrigen Bevölkerung an Krebs Gestorbenen.[3] Nach dem bayerischen Sanitätsberichte von 1899 kamen ebenfalls in den drei bearbeiteten Jahren 1890, 1894 und 1899 mindestens ein Drittel Krebstodesfälle mehr in den unmittelbaren Städten, als in den Bezirksämtern vor.

Gegen die besprochene Ansicht Finkelnburg's und Mäder's ist im Allgemeinen einzuwenden, dass es misslich ist, Zahlen zu vergleichen, welche unter ganz verschiedenen Bedingungen erhalten worden sind, da auf dem Lande sicher weit mehr Krebsfälle übersehen werden, als in der Stadt. Ferner liegen auch entgegengesetzte Berichte vor. So führt Hirsch an, dass nach neunjährigem Durchschnitte in der Stadt Boston der Krebs seltener sei, als in kleinen Städten und ländlichen Bezirken. Entgegen Payne bemerkt der Registrar General von 1886: Die Bergwerks- und Industrie-Grafschaften Englands haben als Regel eine niedrige Sterblichkeit und stehen in sehr günstigem Gegensatz zu dem Durchschnitt der ackerbautreibenden Grafschaften. Haviland und ebenso Williams behaupten, dass die geringste Krebssterblichkeit sich an Orten der grössten Volksdichte finde. Kein allgemeiner Werth dürfte der Aufstellung von Viguès, dass Krebs unter den Landbewohnern viel häufiger sei, als in den Städten, beigelegt werden, weil er sich nur auf wenig zahlreiche Beobachtungen stützt.

Nach dem gesammten vorliegenden Material wird ein Unbefangener nicht zu einer bestimmten Beantwortung der Frage gelangen, um so

[1] Payne, *Lancet.* 1898. T. II. p. 767 u. 770.

[2] *Sächs. Medicinalbericht. für 1899.*

[3] *Medicin.-statist. Mittheilungen des Reichs-Gesundheitsamtes.* Bd. VI. S. 145.



weniger, als jenes den Eindruck erweckt, dass vielleicht überhaupt kein wesentlicher allgemeiner Unterschied besteht. Es ist möglich, dass die grösseren Städte eine höhere Sterblichkeit haben, als die kleineren (es wäre dies sehr beachtenswerth); es ist vielleicht auch möglich, dass die Städte im Ganzen eine etwas grössere Sterblichkeit haben, als das Land — aber auch das Gegentheil ist nicht unmöglich. Vor voreiligen Schlüssen muss die Thatsache zurückhalten, dass trotz der erwähnten Trübung des Resultates manche Landbezirke höhere Sterblichkeit haben, als ihre Städte. Nur allein in der bayerischen Tabelle fallen auf: Augsburg Stadt 4283, Land **4410**; Ansbach Stadt 3355, Land **3502**; Lindau Stadt **3676**, Land **4261**; Neu-Ulm Stadt 3877, Land **4328**; Kaufbeuren Stadt 3688, Land **3890**; Rosenheim Stadt **2726**, Land **2945**. Wenn dies der Fall ist, trotzdem auf dem Lande sicher mehr Fälle der Zählung entgehen und trotz des Zuzugs von Kranken vom Lande in die Stadt, welcher das Verhältniss in doppelter Richtung zu Ungunsten der Stadt stört, dann giebt es jedenfalls nicht selten Landbezirke, welche ungünstigere Verhältnisse haben, als die zugehörigen Städte.

Zunahme des Krebses.

Ebenso umstritten, wie die eben erörterte Frage ist die nach der Zunahme des Krebses. Dass eine Zunahme der Anzeigen von Krebstodesfällen und zwar eine allgemeine und ziemlich ununterbrochen ansteigende, erfolgt ist, steht ausser Zweifel. Als Beispiele seien nur folgende angeführt:

England	1851 bis 1860	317,	1897	787
Schottland . . .	1861 bis 1865	404,	1897	770
Irland.	1881 bis 1882	370,	1897	580
Holland	1867 bis 1879	490,	1896	880
Italien	1877	420,	1899	519
Deutsches Reich	1892	610,	1897	693
Preussen.	1881	312,	1897	520
Sachsen	1887	750,	1897	840
Hamburg	1872	650,	1900	1008.

Für die süddeutschen Staaten ergiebt sich für unsere Beobachtungszeit, aber ohne Berücksichtigung der Bevölkerungszunahme eine Zunahme der Krebstodesfälle

bei Bayern . . .	für	10 Jahre	von 57.2 Proc.,	also	für	10 Jahre	57·2 Proc.
„ Württemberg	„	8 „	„ 36.6 „	„	„	10 „	45·7 „
„ Hessen . . .	„	8 „	„ 23·9 „	„	„	10 „	30.0 „
„ Baden. . . .	„	11 „	„ 30·4 „	„	„	10 „	27·6 „
„ Elsass. . . .	„	8 „	„ 19·9 „	„	„	10 „	24.9 „



Die Zunahme findet sich in grösseren Ländern überall, auch fast überall in den einzelnen Landestheilen, in Stadt und Land, und sie ist so gross, dass sie z. B. für England von 1851 bis 1890 86 Procent, für Preussen in den 10 Jahren von 1888 bis 1897 sogar 50 Procent beträgt. Ist nun diese Zunahme nur eine scheinbare durch bessere Diagnosen und sorgfältigere Erhebung? Es ist nicht zu bezweifeln, dass ein Theil der Zunahme nur eine scheinbare ist und dieser Theil wird grösser oder kleiner sein, je nach der Grösse des Fortschrittes in der Leichenschau. Newsholme[1] macht mit Recht darauf aufmerksam, dass, wenn man für England die Zahl der Todesfälle aus unbestimmten Ursachen gleichmässig auf alle anderen Todesursachen vertheilt, in der Zeit von 1866 bis 1896 die Zunahme der Krebssterblichkeit $^1/_2$ oder $^1/_3$ geringer gewesen wäre, als sie nach den officiellen Tabellen erscheint. Ferner führt er an, dass die Zahl der Erwachsenen über 25 Jahren sich etwas erhöht habe, dass indessen deren Zunahme noch nicht einmal den sechsten Theil der Zunahme der Krebssterblichkeit erklären könnte, giebt aber zu, dass man diesen Einfluss überhaupt durch Vergleichung der Krebssterblichkeit in den einzelnen Altersclassen ausscheiden könne. Uebrigens hat sich bei Zählung von 1891 gezeigt, dass die hauptsächlich in Betracht kommenden Altersclassen von über 45 Jahren sich in England in der Zeit von 1861 bis 1891 verhältnissmässig nicht mehr vermehrt haben, als die anderen. Endlich führt Newsholme, welcher der Meinung ist, dass die Zunahme des Krebses wahrscheinlich überhaupt nur eine scheinbare sei, als weiteren Grund für diese Ansicht an, dass die Zunahme des Krebses bei den Männern viel stärker ist, als bei den Weibern; bei ersteren sei er aber schwerer erkennbar und deshalb erst bei besserer Diagnosticirung zu finden. In der That hat die Krebssterblichkeit von 1861 bis 1896 bei den Männern um 155, bei den Weibern um 74 Procent zugenommen. Er fügt bei: wenn eine wirkliche Zunahme des Krebses bestände, wäre kein hinreichender Grund zu denken, dass dieser auf eine Classe der Organe beschränkt sei oder ein Geschlecht mehr, als das andere betreffe und in diesem Falle müsste die Zunahme bei Männern und Weibern verhältnissmässig dieselbe sein. Dieser Schluss ist keineswegs zwingend. Ist, wie die Einen annehmen, die Constitution, im weitesten Sinne, das Ausschlaggebende für die Entstehung des Krebses und ist nach Dunn, Williams, Finkelnburg u. A. gesteigerter Luxus, gesteigerte Reizbarkeit, kurz die „Civilisation" an der Vermehrung der Krankheit schuld, so können diese Einflüsse sehr gut auf das männliche Geschlecht verhältnissmässig noch stärker einwirken, als auf das weibliche. Für die

[1] *Practitioner.* 1899. S. 379.



Anhänger der Lehre vom parasitären Ursprunge des Krebses wären noch weitere Erklärungen möglich, worüber unten mehr.

Es sprechen indessen gegen die Herleitung einer nur scheinbaren Zunahme des Krebses aus besseren Diagnosen verschiedene Thatsachen, vor Allem die, dass auch der leicht erkennbare Krebs, z. B. der Zungenkrebs, bedeutend zugenommen hat. In Irland nahm der Brustkrebs, auf die gleiche Anzahl Lebender berechnet, vom Durchschnitt der achtziger Jahre bis 1897 um 27 Procent zu. „Es ist unmöglich, sagt Payne, zu glauben, dass vor 20 Jahren der ärztliche Stand in Irland weniger fähig war, als jetzt, tödtliche Fälle von Brustkrebs zu erkennen". Es spricht dagegen, dass im pathologisch-anatomischen Institut zu Helsingfors[1] unter 3775 Sectionen der Jahre 1858 bis 1888 in den ersten beiden Decennien der Krebs 5·1 Procent, in dem letzten nahezu 10 Procent der Todesursachen ausmachte und gesagt wird, die Vermehrung sei wohl hauptsächlich durch häufigeres Vorkommen von Magenkrebs veranlasst worden. Es ist doch nicht denkbar, dass etwa der Wunsch operirt zu werden (noch dazu in den achtziger Jahren) so viel mehr Magenkrebskranke nach Helsingfors geführt habe. — Es spricht dagegen, dass die Gothaer Lebensversicherungsgesellschaft auf eine Million Versicherter 1875 1430, 1899 aber 2360 an Krebs verlor. Die Krebstodesfälle haben sich innerhalb 25 Jahren um fast 1000 auf eine Million vermehrt und das bei einem nach allen Richtungen gesichteten und ausgesuchten Menschenmaterial[2]. — Es spricht ferner dagegen, dass die Zunahme in den einzelnen Altersclassen in England nicht gleichmässig erfolgte. Nach der grossen Tafel Payne's nahm z. B. die Sterblichkeit in England von 1851 bis 1890 in den drei folgenden Altersclassen von 25 bis 35, 35 bis 45, 45 bis 55 um 24, 55, 80 Procent zu. Es ist meines Erachtens doch selbstverständlich, dass die Diagnose sich nicht für das Alter von 30 Jahren nur um $^1/_4$, für das Alter von 40 und 50 Jahren aber doppelt und dreifach so viel verbessert hat; dagegen ist es aber sehr wohl denkbar, dass wie auf die Geschlechter, so auch auf die verschiedenen Altersklassen die fördernden Einflüsse der Krankheit verschieden stark eingewirkt haben. (Die verhältnissmässig noch grössere Zunahme in den höheren Altersclassen über 60 Jahre dürfte andererseits freilich zu einem Theil durch bessere Diagnose bedingt sein.) Rahts[3] sagt für das Deutsche Reich: Wo jedoch eine nähere Prüfung möglich ist, kann der jetzt häufigeren ärztlichen Prüfung der Todesursachen eine irgend wie entscheidende Bedeutung für die Zunahme der Krebsmeldungen nicht beigelegt werden.

[1] Schmitt's *Jahrbücher.* Bd. CCXXV. S. 124.

[2] Pfeiffer, *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1900, S. 439.

[3] *Med.-statist. Mittheilungen des Reichsgesundheitsamtes.* Bd. VI. S. 135.



Nach dem Gesagten wird man nicht fehlgehen, wenn man einen Theil der anscheinenden Zunahme des Krebses besserer Erhebung, einen anderen Theil wirklicher Zunahme zuschreibt. Die Zukunft wird allerdings erst über den Antheil beider Theile entscheiden.

Geographische Verbreitung in Süddeutschland.

Auf Grund der amtlichen Sanitätsberichte der süddeutschen Staaten und Sigmaringens wurden zunächst die in der Anlage beigefügten Tabellen für die einzelnen Staaten berechnet. Sie enthalten die Angaben über die Gesammtbevölkerung und die Bevölkerung über 40 Jahren nach der Zählung von 1895, (für Bayern auch die von mir berechnete durchschnittliche Bevölkerung), dann die Zahl der Krebstodesfälle, deren Verhältnisszahlen zur Gesammtbevölkerung und zur Bevölkerung über 40 Jahren; in Bayern letztere erst getrennt für Männer und Weiber, hierauf für beide Geschlechter vereinigt und zwar wurde diese gemeinsame Zahl einmal als arithmetisches Mittel aus den Zahlen für die Männer und Weiber, zweitens direct für die Bevölkerung über 40 Jahren berechnet.

In der Art der geographischen Eintheilung wurde für Bayern zunächst der amtlichen Eintheilung in unmittelbare Städte und Bezirksämter gefolgt, für Württemberg waren die Oberämter, in Baden die Aemter, in Elsass, Hessen und Sigmaringen die Kreise als passende Eintheilung gegeben. Die bayerische Eintheilung ist vor Allem nicht zur Vergleichung mit den anderen Staaten geeignet und entspricht auch nicht den Anforderungen der medicinischen Statistik. Es finden sich darin kleine Städtchen bis herunter zu 4000 Einwohner als eigene Verwaltungsbezirke, während grosse Städte, wie Ludwigshafen mit über 60 000 Einwohner keinen eigenen Bezirk bilden. Da weiter das nach der officiellen Eintheilung entworfene Kartenbild sich nicht gut in das der übrigen Staaten einfügen liess, jedenfalls die Vergleichbarkeit stören würde, sind in den zwei abgeleiteten Tabellen und auf der Karte von bayerischen Städten nur München und Nürnberg als besondere Bezirke aufgeführt, wie auch in den übrigen Staaten nur Stuttgart, Strassburg und Metz.

Mit Benutzung jener erstgenannten Tabellen wurden nämlich eine Karte und die beiden Tabellen entworfen, welche die aufsteigende Reihenfolge der Bezirke je nach den Verhältnisszahlen ihrer Krebstodesfälle zu der Gesammtbevölkerung und zur Bevölkerung über 40 Jahren geben. Die erstere findet sich mit der Karte im Anhang; die zweite, als wichtigste, folgt hier im Texte:



Bayern	Württemberg	Baden	Elsass-Lothringen	Hessen u. Sigmaringen
1. Lohr UF. . . . 94	2. Hall 426			
3. Höchstadt MF. . 553				
4. Cham OP. . . . 847	5. Sulz 938			
6. Straubing NO. . 971				
7. Bogen NB. . . . 1070				
8. Teuschnitz OP. . 1159				
9. Kötzting NB. . . 1201	10. Spaichingen . . 1207		11. Altkirch . . 1229	12. Hechingen . . 1262 (Sigm.)
13. Kulmbach OF. . 1280				
14. Grafenau NB. . . 1290	15. Calw 1298			
	16. Rottweil . . . 1331			
17. Regen NB. . . . 1337				
18. Eschenbach OP. . 1350				
19. Stadtsteinach OF. 1395	20. Marbach . . . 1402		21. Forbach . . 1437	
22. Neunburg OP. . 1440	23. Backnang . . . 1445			
	24. Tuttlingen . . . 1477			
25. Viechtoch NB. . 1527				26. Haigerloch (Sig.) 1551
				27. Gamertingen . 1554 (Sigm.)
			28. Saarburg . . 1574	
29. Staffelstein OF. . 1581	30. Balingen . . . 1594			
31. Rehau OF. . . . 1646	32. Göppingen . . . 1659			
33. Ebern UF. . . . 1669			34. Diedenhofen . 1712	
35. Waldmünchen OP. 1721	36. Weinsberg . . . 1725			
	37. Horb 1725			
38. Münchberg OF. . 1728			39. Bolchen . . 1755	
			40. Zabern . . . 1757	
41. Germersheim P. . 1759				
42. Nürnberg Land . 1774				43. Sigmaringen . 1806
	44. Urach 1814			
	45. Nagold 1814			
46. Kirchheimbolanden P. 1827	47. Waiblingen . . 1833		48. Saargemünd . 1841	
49. Wolfstein NB. . 1842	50. Neuenbürg . . 1860			

	51. Oberndorf . . . 1861			
	52. Herrenberg . . 1897			
	53. Künzelsau . . . 1916			
54. Hof OF. 1924				
55. Königshofen UF. 1938			56. Château-Salins 1950	
	57. Böblingen . . . 1952		58. Gebweiler . . 1968	
59. Hassfurt UF. . . 1985	60. Brackenheim . . 1986			
61. Mellrichstadt UF. 1998				
62. Homburg P. . . 2004				
63. Zweibrücken P. . 2009		64. Pfullendorf . 2015	65. Strassburg Ld. 2034	
	66. Mergentheim . . 2051			
67. Ochsenfurt OF. . 2058				
68. Kusel P. . . . 2061				
69. Neustadt UF. . . 2067				
70. Naila OF. . . . 2069	71. Gaildorf . . . 2110			
	72. Reutlingen . . 2134			
73. Roding OP. . . 2136				
74. Eichstätt M. . . 2139	75. Besigheim . . . 2140			
76. Gunzenhausen M. 2144				
77. Dillingen S. . . 2146		78. Waldkirch . . 2151		
	79. Maulbronn . . . 2158			
80. Berggabern P. . 2167			81. Weissenburg . 2186	82. Alsfeld . . . 2201
	83. Rottenburg . . 2202			
	84. Nürtingen . . . 2208			85. Erbach . . . 2210
	86. Ludwigsburg . . 2213			
87. Kronach OF. . . 2284				
88. Hammelburg UF. 2293			89. Erstein . . . 2327	
		90. Villingen . . 2330		
	91. Stuttgart Land . 2343			
92. Stadtamhof OP. . 2349				
93. Hilpoltstein M. . 2349			94. Schlettstadt . 2370	95. Lauterbach . . 2381
		96. Ettlingen . . 2381		
		97. Pforzheim . . 2386		
98. Scheinfeld UF. . 2419				

Bayern	Württemberg	Baden	Elsass-Lothringen	Hessen u. Sigmaringen
99. Deggendorf NB. 2421				
100. Speyer P. 2423	101. Welzheim 2439			
102. Lichtenfels OF. 2442		103. Buchen 2444		
104. Bamberg II u. Stadt 2449	105. Oehringen 2451			106. Schotten 2451
107. Rottenburg NB. 2463		108. Tauberbischofsheim 2471		
		109. Wolfach 2471		
	110. Cannstatt 2475			
111. Miesbach OB. 2496		112. Wertheim 2505		
113. Altötting OB. 2513				
114. Pegnitz OF. 2518		115. Sinsheim 2523	116. Hagenau 2523	
117. Obernburg UF. 2524				
118. Gerolzhofen UF. 2529				
119. Schongau OB. 2532				
120. Ludwigshafen P. 2533	121. Münsingen 2555			
	122. Crailsheim 2573	123. Eberbach 2581		
124. Bayreuth OF. 2593	125. Esslingen 2594		126. Metz Land 2597	
		127. Breisach 2616		
128. Karlstadt UF. 2633			129. Colmar 2645	
	130. Gerabronn 2661	131. Bühl 2655		
132. Sulzbach OP. 2662		133. Durlach 2666		
134. Vohenstrauss OP. 2677	135. Ellwangen 2677			
136. Dingolfing NB. 2684				
137. Wasserburg OB. 2686	138. Gmünd 2688			139. Oppenheim 2690
		140. Lahr 2701		
		141. Neustadt 2714		
142. Parsberg OP. 2717				
143. Kitzingen UF. 2731		144. Wiesloch 2732		
145. Passau NB. 2735			146. Rappoltsweiler 2744	147. Alzey 2744
148. Fürth M. 2751				149. Offenbach 2760
	150. Freudenstadt 2763	151. Ettenheim 2770		
152. Vilshofen NB. 2771	153. Kirchheim 2776	154. Adelsheim 2797		
155. Marktheidenfeld UF. 2807				



156. Pirmasens P. . . 2809	157. Heilbronn . . 2812			158. Bingen . . . 2815
159. Dinkelsbühl M. . 2829			160. Mülhausen . . 2834	
	161. Heidenheim . 2838			
162. Kemnath OP. . . 2845		163. Eppingen . . 2847		
164. Wegscheid NB. . 2853				
165. Ingolstadt OB. . 2855				
166. Feuchtwangen M. 2858	167. Leonberg . . 2862			
168. Alzenau UF. . . 2863	169. Schorndorf . . 2879	170. Bruchsal . . 2881		
171. Mühldorf OB. . 2882		172. Triberg . . . 2883		
		173. Kehl 2884		
174. Schweinfurt UF. 2889				
175. Neustadt OP. . . 2895		176. Offenburg . . 2903		
177. Rosenheim OB. . 2907				178. Heppenheim . 2912
179. Neustadt P. . . 2916		180. Emmendingen 2919		
181. Berneck OF. . . 2920				
182. Kelheim NB. . . 2925				
183. Oberdorf S. . . 2931				
184. Nabburg OP. . . 2933		185. Müllheim . . 2942		
186. Beilngries OP. . 2943	187. Vaihingen . . 2949			
188. Amberg OP. . . 2949				
189. Frankenthal P. . 2958		190. Mosbach . . 2967		
		191. Staufen . . . 2971	192. Molsheim . . 2977	193. Grossgerau . 2983
				194. Friedberg . . 2987
		195. Achern . . . 2993		
196. Landau P. . . . 3001				
197. Tirschenreuth OP. 3012				
198. Garmisch OB. . 3017		199. Lörrach . . . 3025		
200. Landau NB. . . 3032		201. Bretten . . . 3034		202. Dieburg . . 3036
203. Bamberg I OF. . 3037				204. Büdingen . . 3038
		205. Schwetzingen 3046		
206. Pfaffenhofen OB. 3051				
207. Forchheim OP. . 3060				
208. Kaiserslautern P. 3071	209. Laupheim . . 3097			
210. Traunstein OB. . 3102		211. Mannheim . 3102		
	212. Geislingen . . 3105			
213. Kissingen UF. . 3108		214. Rastatt . . . 3111		



Bayern	Württemberg	Baden	Elsass-Lothringen	Hessen u. Sigmaringen
215. Regensburg OP. 3156				
216. Nördlingen S. . 3160				
217. Aschaffenburg UF. 3163		218. Schönau . . 3184		
		219. Weinheim . . 3186		
220. Uffenheim UF. . 3191		221. Oberkirch . . 3201		
222. Burglengenfeld OP. 3210		223. Bonndorf . . 3211		
224. Illertissen S. . . 3214				
225. Ebersberg OB. . 3220	226. Neckarsulm . 3228		227. Thann . . . 3231	
228. Neustadt M. . . 3249	229. Blaubeuern . . 3259			
230. Mallersdorf NB. . 3260				
231. Tölz OB. . . . 3262				
232. Pfarrkirchen NB. 3266				
233. Bruck OB. . . 3268				
234. Hersbruck M. . 3293				
235. München I . . 3316				
236. Rothenburg M. . 3318				
237. Vilsbiburg NB. . 3344	238. Aalen 3369			
	239. Neresheim . . 3435			
240. Laufen OB. . . 3442		241. Karlsruhe . . 3450		
242. Ansbach M. . . 3456		243. Baden . . . 3487		
244. Wunsiedel OF. . 3489				
245. Brückenau UF. . 3545				
246. Neumarkt OP. . 3556				
247. Weissenburg M. . 3556				248. Bensheim . . 3560
249. Miltenberg UF. . 3561				
250. Ebermannstadt OF. 3571				251. Giessen . . . 3580
				252. Worms . . . 3595
	253. Tübingen . . 3613			
254. Eggenfelden NB. 3618		255. St. Blasien . 3622		
256. Freising OB. . . 3624				
257. Sonthofen S. . . 3673				
258. München II. . . 3696				
259. Berchtesgaden OB. 3702	260. Leutkirch . . 3732	261. Schopfheim . 3733		
	262. Ulm 3748			

	263. **Riedlingen** . . 3766	264. **Ueberlingen** . 3767		
		265. **Messkirch** . . 3829		
266. **Kaufbeuren** S. . 3836		267. **Donaueschingen** 3853		
268. Füssen S. . . . 3895				
269. Landshut NB. . 3900				
271. Schrobenhausen OB. 3901	270. Stuttgart . . 3901			
273. Kempten S. . . 3917	272. Saulgau . . . 3903			
274. Günzburg S. . . 3964				
275. Schwabach M. . 3972				
		276. Constanz . . 4028		
	277. Waldsee . . . 4052	278. Säckingen . . 4105		
279. Erding OB. . . 4111				280. Mainz . . . 4113
281. Nürnberg M. . . 4126				
282. Mindelheim S. . 4155	283. Biberach . . 4165			
284. Lindau S. . . . 4166				
285. Würzburg UF. . 4171				
286. Neu-Ulm S. . . 4210	287. Ehingen . . . 4225			
288. Krumbach S. . . 4290		289. Freiburg . . 4329		
290. Augsburg S. . . 4336				
291. Aichach OB. . . 4345				
292. München . . . 4351				
293. Dachau OB. . . 4356				
294. Griesbach NB. . 4379				
295. Landsberg OB. . 4465				
296. Memmingen S. . 4521	297. Ravensburg . 4529			
298. Weilheim OB. . 4538		299. Stockach . . 4569		
	300. Wangen . . . 4585	301. Engen . . . 4616		
	302. Tettnang . . 4618	303. Waldshut . . 4622		304. Darmstadt . . 4643
			305. Metz 4644	
306. Neuburg S. . . 4660				
307. Donauwörth S. . 4774			308. Strassburg . . 4972	
309. Friedberg OB. . 5069		310 Heidelberg . . 5124		
311 Wertingen S. . . 5410				
312. Erlangen M. . . 5661				
313. Zusmarshausen S. 6518				



Betrachten wir Tabelle und Karte — welche Verschiedenheiten finden sich da in der Häufigkeit des Krebses! Sie schwankt zwischen den Zahlen 94 und 6518, also um das 70fache, oder, wenn wir extreme Fälle ausscheiden und nur zwischen den in sich ähnlichen Verhältnissen stehenden unmittelbaren bayerischen Städten vergleichen wollen, zwischen 1559 und 7271, also um das $4^1/_2$fache!

Die erste und bisher einzige Karte der Krebssterblichkeit im deutschen Reiche ist, soviel mir bekannt ist, die vom Kaiserl. Gesundheitsamte im 6. Band der Mittheilungen herausgegebene, welche sich auf das eine Jahr 1896 bezieht und in der getrennten Betrachtung der Landestheile nur bis zur Sonderung in Regierungsbezirke (Bayern und Elsass) und Kreise (Württemberg, Baden und Hessen) geht. Die vorliegende Tabelle und Karte beziehen sich hingegen auf die Zeit von je 8 bis 11 Jahren; sie stützen sich deshalb auch bei einer Sonderung in viel kleinere Bezirke auf genügend grosse Zahlen und auf eine längere Zeit, was in Bezug auf zeitliche Schwankungen, von welchen später die Rede sein wird, von Wichtigkeit ist. Sie gründen sich ferner auf das Verhältniss der Krebsfälle zu einer Million der Bevölkerung über 40 Jahren und scheiden dadurch möglichst die grossen Trübungen des Bildes aus, welche eine Folge der sehr verschiedenen Alterszusammensetzung in den einzelnen Gegenden ist. Man wird deshalb Tabelle und Karte nicht mit dem Einwande, dass die von ihnen aufgezeigten grossen localen Verschiedenheiten nur ein Ergebniss von Zufälligkeiten und grober Fehler seien, bei Seite legen können.

Es ist von vornherein zuzugeben, dass gewiss unrichtige Diagnosen, andererseits nicht zur Beobachtung von Aerzten gekommene Fälle u. s. w. das Ergebniss noch in sehr merkbarer Weise trüben werden, und es wäre darum thöricht, die berechneten Zahlen als genauen Maassstab für die thatsächlichen Verhältnisse zu betrachten. Davon muss schon die Ueberlegung abhalten, dass, wie oben schon bemerkt wurde, die Zahl der ärztlich Behandelten in den einzelnen Gegenden sehr verschieden ist; in den einzelnen bayerischen Regierungsbezirken allein schwankt sie zwischen 43 und 74 Procent der Gestorbenen. Da indessen, wie ebenfalls schon angeführt wurde, von den verstorbenen Krebskranken verhältnissmässig weit mehr behandelt worden waren, als von den an anderen Krankheiten Verstorbenen (1899 nahezu alle, nämlich 94 gegenüber 63 Procent), kann man auch in dieser Beziehung ruhiger sein, vor Allem annehmen, dass nicht leicht Fälle fälschlich als Krebs angegeben wurden und schliessen, dass in Gegenden, wie Niederbayern, die Zahlen nur nach einer Richtung mangelhafter als in anderen Regierungsbezirken sein dürften, insofern sie wohl nicht zu hoch, wohl aber zu niedrig sein können. Extrem hohe Zahlen



werden daher überhaupt nicht leicht Bedenken erregen, während extrem niedrige allerdings, wenn auch vielleicht nicht immer, berechtigte Zweifel erwecken. So möchte ich selbst die Zahlen von Lohr in Bayern und Hall in Württemberg vor der Hand skeptisch ansehen.

Ein weiterer Fehler entsteht durch den Krankenzuzug in Universitäts- oder sonstigen Städte mit grossen Krankenanstalten. Leider fehlen noch fast überall die Zahlen der verstorbenen Ortsfremden, welche wenigstens für die kleinen Universitätsstädte festgestellt werden sollten. Nur für Würzburg und Erlangen liegen Zahlen der an Krebs gestorbenen Ortsfremden vor; in Würzburg waren es für die ganze Beobachtungsperiode 30 Procent, in Erlangen während 4 Jahren sogar 64 Procent, so dass man die Verhältnisszahlen für erstere Stadt fast um $^1/_3$, für die letztere fast um $^2/_3$ verringern müsste. Da aber für die anderen in Betracht kommenden Städte die Angaben fehlen, ist dies nicht geschehen; es bleibt nichts Anderes übrig, als sie für gewisse Betrachtungen einfach nicht in Rechnung zu ziehen. Abgesehen von den zwei genannten Städten ist durch jenen Zuzug die hohe Sterblichkeit von Heidelberg, Freiburg, Tübingen zu erklären, zum Theil von München, Nürnberg, Mainz, Darmstadt, Strassburg und Stuttgart, welche alle in Mitten eines weniger befallenen, allerdings auch zum Theil entlasteten Gebietes liegen. Vielleicht bezieht sich das Gesagte auch auf Mannheim, Karlsruhe und Metz.

Wenn man die Karte betrachtet, so scheinen auf den ersten Blick Gebiete mit hoher und niedriger Krebssterblichkeit regellos durch einander geworfen zu sein; doch lässt sich immerhin unschwer im Ganzen ein Unterschied zwischen einer westlichen und östlichen Hälfte erkennen. Die westliche Hälfte umfasst Elsass-Lothringen, die Pfalz, Baden, Hessen, den grössten Theil von Württemberg mit Hohenzollern und das nordwestliche Bayern. In diesem Theile Süddeutschlands findet sich (abgesehen vom Süden), hauptsächlich nur ein grösserer, indes mehrfach unterbrochener Streifen Landes mit höherer Sterblichkeit, welcher sich vom mittleren Schwarzwald in's Rheinthal hinabzieht und dieses auf dem rechten Ufer zwischen Rhein und unterem Schwarzwald begleitet. Es begreift die Bezirke Oberkirch, Baden, Rastatt, Karlsruhe, Bretten, jenseits des Rheines Landau und Kaiserslautern, dann mehr zusammenhängend, auf beiden Rheinufern Schwetzingen, Mannheim, Heidelberg, Weinheim, Bensheim, Worms, Dieburg, Darmstadt, Mainz, Miltenberg und Aschaffenburg. Als begünstigtes Land hebt sich Lothringen ausser dem Stadt- und Landkreis Metz, das nordwestliche Württemberg, der württembergische Schwarzwaldkreis mit Hohenzollern und der nördlichste Theil von Bayern, namentlich Lohr, aber ohne Brückenau und Kissingen, heraus.



Die zweite, östliche Hälfte zeigt dagegen im Allgemeinen eine bedeutend grössere Krebshäufigkeit. Sie wird von der ersten Hälfte getrennt durch eine Linie, welche, im Grossen, von Constanz nach Bamberg ziehend, Süddeutschland trennt. Genauer angegeben scheidet sie zunächst einen zusammenhängenden schmalen Streifen im ganzen Südwesten ab: die obersten Vogesen mit den Kreisen Thann und Mülhausen, dann über den Rhein setzend den obersten badischen Schwarzwald mit den Bezirken Lörrach, Schopfheim, Schönau, Freiburg, St. Blasien, Bonndorf, Säckingen, Waldshut, Donaueschingen, Engen, Stockach, Constanz, Ueberlingen und und Messkirch. Dann umfasst sie Oberschwaben, östlich der hohenzollerischen Grenze, die Oberämter Ehingen, Blaubeuern, Geislingen, Aalen und Neresheim; von hier verläuft sie mit der bayerischen Grenzlinie bis Uffenheim und biegt dann, den Bezirk Höchstadt freilassend, um Bamberg und Ebermannstadt herum, so dass sie ganz Bayern, mit Ausnahme der Pfalz, Unterfrankens und des nördlichen Theils von Oberfranken umgreift.

Innerhalb dieses grossen Gebietes zeigen sich nun allerdings wieder Unterschiede. Im Allgemeinen steigt die Sterblichkeit je weiter wir von Norden gegen und über die Donau vorgehen. Nördlich der Donau sind die Verhältnisse im Allgemeinen günstiger; namentlich ist der Osten, der böhmische und bayerische Wald bis zum Fichtelgebirge anscheinend sehr begünstigt, also der nördliche Theil von Niederbayern, die Oberpfalz und die Eichstätter Gegend. Die Bezirke Pegnitz, Bayreuth und Berneck stellen eine Verbindung mit den begünstigsten Theilen Oberfrankens her, während im Norden nur Wunsiedel und Tirschenreuth eine höhere Sterblichkeit haben. Niedrige Sterblichkeit hat weiter noch der südlichste Theil von Mittelfranken.

Eine zusammenhängende Gruppe höherer Sterblichkeit bildet dagegen der nördliche Theil von Mittelfranken und die Bezirke Bamberg I, Ebermannstadt und Forchheim in Oberfranken.

Südlich der Donau ist fast überall ein zusammenhängendes Gebiet hoher Sterblichkeit, das nur an der nördlichen Grenze noch mehrfach von begünstigten Gegenden am rechten Donauufer eingeschränkt wird, den Bezirken Kelheim, Rottenburg, Straubing, Dingolfing, Vilshofen und Deggendorf. Ausserdem haben niedrigere Sterblichkeit drei Enclaven. Eine grössere zieht sich von der Tyroler Grenze über die Bezirke Miesbach, Rosenheim, Wasserburg, Mühldorf und Altötting bis zur Grenze von Oberösterreich; eine kleinere besteht aus Schongau und Oberdorf, eine dritte aus Dillingen und dem württ. Heidenheim.

Das Maximum der Krebssterblichkeit in Süddeutschland findet sich in dem zusammenhängenden Gebiete, welches den grössten Theil des bayerischen Regierungsbezirkes Schwaben, mit der höchsten Sterblichkeit



im Bezirke Zusmarshausen, und den oberen Theil des württembergischen Donaukreises umfasst. Von diesem Gebiete erstrecken sich nach Osten zwei Ausläufer, der eine südöstliche über Landsberg und Weilheim an den Starnberger See, der andere mehr rein östlich nach Krumbach, Aichach, Dachau und fast zusammenhängend damit nach Erding und Griesbach in Niederbayern. Nach Westen bilden eine Fortsetzung die Bezirke im badischen Oberland, welche wir schon oben genannt haben.

Eine ähnliche Vertheilung der Sterblichkeit findet man, wenn man die Sterblichkeit der bayerischen Städte südlich und nördlich der Donau vergleicht. Lässt man die drei Universitätsstädte weg, so haben von den 22 nördl. Städten 15 weniger als 4000 Fälle, nur 7 mehr = 31·8 Proc., von den 16 südlichen fallen aber 9 = 56·4 Procent in die ungünstige Classe und die 6 ungünstigsten Städte sind sämmtlich südlich der Donau und sämmtlich mit Ausnahme der unmittelbar an der Grenze gelegenen oberbayerischen Stadt Landsberg im Regierungsbezirk Schwaben.

Sollten die geschilderten Unterschiede nur Folgen von Zufälligkeiten und Fehlern der Erhebung sein? Gewiss nicht, so hoch man auch den Einfluss beider leider noch immer anschlagen muss. Es finden sich grosse zusammenhängende Gebiete hoher, beziehungsweise niedrigerer Sterblichkeit, welche ganz unbekümmert nur die verschiedenen Medicinalverwaltungen und die verschiedene Bearbeitung der statistischen Erhebungen über die politischen Grenzen hinüberschreiten und benachbarte Gegenden verschiedener Staaten vereinigen, benachbarte Theile desselben Staates trennen. Man sehe sich z. B. das Gebiet ziemlich gleichmässig niedriger Sterblichkeit an, welches das mittlere Baden, das mittlere und untere Elsass, die Pfalz, dann das untere Baden von der Enz an mit dem rechtlichen Neckarkreis und einem grossen Theile Unterfrankens vereinigt und andererseits das eben geschilderte Gebiet höchster Sterblichkeit.

Ferner, wenn in der Pfalz mit 69 $^1/_2$ Procent ärztlich Behandelter unter den Gestorbenen nur $^2/_3$ so viele an Krebs sterben, als in Oberbayern mit 75 Procent ärztlich Behandelter oder gar nur $^3/_5$ so viele, wie in Schwaben mit 66 Procent ärztlich Behandelter oder wenn im pfälzischen Bezirke Kirchheimbolanden mit 73 Procent Behandelter gar nur etwa $^2/_5$ von der Zahl von Griesbach (NB.) mit um $^1/_3$ weniger Behandelten (50 Procent) sterben, so kann dieser Unterschied des Durchschnittes von zehn Jahren kein Zufall sein. Solcher Beispiele liessen sich noch viele beibringen; es genügen wohl die erwähnten und die noch folgenden. In den badischen Bezirken Stockach, Engen und Waldshut sterben verhältnissmässig mehr Leute an Krebs, als im Bezirke Freiburg trotz des Zuzugs Ortsfremder zu den Universitätskrankenhäusern, in dem grössten



Theil von Oberschwaben mehr, als im Oberamt Tübingen mit seiner Universität, in 10 südlichen bayerischen Bezirken ohne nennenswerthe Städte und grössere Krankenanstalten mehr, als in München mit seinen grossen Krankenhäusern, seinen grossstädtischen Schädlichkeiten, seinen besseren Diagnosen; in diesen und drei weiteren, also in 13 Bezirksämtern mehr, als in dem Bezirksamt mit der Universitätsstadt Würzburg, ja in dem Bezirke Zusmarshausen sogar mehr, als in den durch ihre klinischen Anstalten ganz ausnahmsweise belasteten Universitätsstädten Heidelberg und Erlangen! Nein, nach dem Gesagten kann man nicht mehr daran zweifeln, dass jene Unterschiede der, wenn auch durch Fehler getrübte, Ausdruck thatsächlicher Verhältnisse sind.

Müssen wir also thatsächliche Unterschiede annehmen, so müssen wir uns auch nach den Ursachen dieser Unterschiede fragen.

Es liegt nahe und läge vor Allem nahe für diejenigen, welche als Ursache des Krebses eine angeborene Anlage (Cohnheim) oder eine primäre Erkrankung einzelner Gewebetheile (Thiersch) oder der ganzen Constitution (Verneuil, Williams), kurz eine innere Ursache annehmen, den Grund jener örtlichen Unterschiede in der Verschiedenheit der Volksstämme zu suchen. Hat man doch schon wiederholt behauptet, dass bei Indianern und Negern der Krebs sehr selten sei, so erst Rodman auf dem letzten amerikanischen Aerztecongress[1], während Williams sogar eine bedeutend grössere Häufigkeit bei dunkeln Personen, als bei hellen in England beobachtet haben will. Letztere sollen nur 31, die dunkeln 69 Procent seiner Kranken ausgemacht haben, während sie doch 57, die dunkeln nur 43 Proc. der niederen Londoner Classen ausmachten. (und unter den Patienten von Williams?)

Es soll gar nicht bestritten werden, dass die Höhe der Krebsterblichkeit durch die Eigenthümlichkeit der süddeutschen Stämme beeinflusst sein könnte. Halten wir uns nur an die heutigen Stämme als solchen, ohne auf deren Vermischung mit fremden Blut einzugehen, so wäre bezüglich des Sitzes der fünf in Betracht kommenden Stämme an Folgendes zu erinnern. Die Bayern bewohnen im Allgemeinen Oberbayern, Niederbayern, die Oberpfalz, die Neuburger und Eichstätter Gegend, die Schwaben ausser dem grössten Theile Württembergs den grössten Theil des bayerischen Regierungsbezirkes Schwaben, die Ostfranken die drei Regierungsbezirke Ober-, Mittel- und Unterfranken, die Alemannen das südliche Allgäu, Baden bis über Karlsruhe herunter, das Elsass fast vollständig bis Hagenau und Theile von Lothringen, die Rheinfranken den kleinen Rest von Elsass-Lothringen, die Pfalz, das untere Baden, den

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 1399.



nördlichen Theil von Württemberg, das Grossherzogthum Hessen und kleine Theile von Unterfranken.

Beim ersten Betrachten der Karte könnte man nun zur Meinung kommen, dass Rhein- und Ostfranken, auch die Alemannen eine geringere Disposition zur Krankheit hätten, aber bei näherem Eingehen findet man wohl, dass das fast ganz alemannische Elsass die geringste Sterblichkeit von allen süddeutschen Staaten (2485), aber das ebenfalls überwiegend alemannische Baden die höchste von allen (3244) hat. Dies und die Verhältnisse in der deutschen Schweiz lassen den Gedanken einer geringeren Disposition dieses Stammes nicht aufkommen. Das ostfränkische Oberfranken ist allerdings der begünstigste Theil von ganz Bayern (2274), aber in Mittelfranken (3222) sind gerade die schwäbischen und bayerischen Theile besser gestellt, als die fränkischen und ohne jene käme es der zweitungünstigsten bayerischen Provinz, Oberbayern, nahe. Die drei fränkischen Regierungsbezirke haben eine grössere Sterblichkeit (2771), als die Schwaben Württembergs (2669), während der bayerische Regierungsbezirk Schwaben die grösste Sterblichkeit in Süddeutschland hat (4035). Die echt bayerische Oberpfalz (2609) hat eine der geringsten, das ebenso echte Oberbayern (3705) eine der höchsten Sterblichkeitszahlen in Bayern. In den schwer heimgesuchten Süden theilen sich Bayern, Schwaben und Alemannen, und auch beide Franken haben Gebiete hoher Sterblichkeit inne, so den eben erwähnten grösseren Theil von Mittelfranken und das Rheinthal im unteren Baden und in Hessen von Heidelberg und Worms bis zum Einfluss des Mains. Die Orte mit hoher Sterblichkeit müssen aber aus oben erörterten Gründen vor Allem zu Vergleichungen benutzt werden und somit wird man nach dem Angeführten für die Stammeseigenthümlichkeiten keinerlei maassgebenden Einfluss anerkennen können.

Eine Uebereinstimmung der Höhe der Sterblichkeit mit der Höhe des Landes findet sich ebenfalls nicht. Im Allgemeinen scheint die Häufigkeit der Todesfälle mit der Zunahme der absoluten Höhe zu wachsen. Oberelsass und Oberbaden, das verhältnissmässig hochgelegene Mittelfranken, dann Oberschwaben und Südbayern haben eine höhere Sterblichkeit, aber gerade an den höchsten Rändern Bayerns, in den Voralpen und im Böhmerwald nimmt die Sterblichkeit wieder ab. Das Rheinthal hat eine grössere Sterblichkeit, als das höher gelegene Lothringen oder das westliche Württemberg. Ausserdem ist ja die Krebssterblichkeit in Holland und in den tieferen Theilen Englands eine hohe und nach den bisherigen Berichten in Preussen am grössten in dem tiefgelegenen Bezirk Stralsund und Schleswig (letzteres hat allerdings bessere Leichenschau, als Preussen im Allgemeinen). Die Höhenlage an sich würde übrigens



schon a priori kaum einen besonderen Einfluss erwarten lassen, eher indirect durch Aenderung von Temperatur und Niederschläge.

Der **Temperatur** wird man in Bezug auf die Krebshäufigkeit in unserem darin keine grossen Unterschiede zeigenden Lande aber auch keinen grossen Einfluss zuschreiben können. Das kältere Südbayern und Oberschwaben haben die höchste Sterblichkeit, aber der rauhe Nordosten Bayerns hat geringe und das warme obere Rheinthal von Constanz bis Basel, ebenso das mittlere von Mannheim bis Bingen hat hohe Mortalität.

Die **Niederschlagsmenge** ist in Deutschland am höchsten im Südwesten, in den südlichen Vogesen, dem südlichen Schwarzwald, in Oberschwaben und dem südlichen Bayern. Diese Striche zeichnen sich durch hohe Krebssterblichkeit aus, aber gerade das Maximum derselben liegt nördlich vom Maximum der Regenmenge. Das regenarme mittlere Rheinthal hat verhältnissmässig höhere, die regenreichen Gebirgsgegenden des mittleren Schwarzwaldes, der rauhen Alb, der Rhön, des Fichtelgebirges, des Böhmerwaldes durchschnittlich niedrigere Sterblichkeit. Also auch hier besteht kein Parallelismus mit der Sterblichkeit. Es ist aber trotzdem möglich, dass die Regenmenge indirect von Einfluss ist, insofern sie die Bodenfeuchtigkeit vermehrt oder häufigere Ueberschwemmungen herbeiführt.

Betrachten wir nun den letzten Factor, der in Betracht kommen könnte, den **Boden**. Schon im Jahre 1868 veröffentlichte **Haviland** eine Karte der Krebssterblichkeit in England und eine Abhandlung, in der er die ungleiche Vertheilung der Krebstodesfälle von geologischen Verschiedenheiten des Bodens und von Ueberschwemmungen abhängig machte und diese Ansicht hat er bis zur letzten grossen Veröffentlichung[1] durch weitere Beweise zu stützen gesucht. Es ist schwer, eingelebte Ansichten umzuarbeiten und nach unseren Vorstellungen des Krebses als einer erblichen oder doch durch angeborene Disposition bestimmten Krankheit war ein unbefangenes Urtheil über jene neue fremdartige Auffassung nicht möglich. Wie wenig der Verfasser der vorliegenden Arbeit von der Richtigkeit der neuen Lehre überzeugt wurde, geht daraus hervor, dass er vor Jahren, um die zeitlichen Schwankungen der Häufigkeit der Tuberculose an einzelnen Orten, Schwankungen, wie sie ja in der Regel Infectionskrankheiten zukommen, nachzuweisen, das zeitliche Vorkommen der Tuberculose dem des Krebses als dem Prototyp einer constitutionellen Krankheit gegenüberstellen wollte. Der Versuch überraschte übrigens durch das Ergebniss einer unregelmässigen Zu- und Abnahme der Krebstodesfälle.

[1] *The Practitioner.* April 1899.



Ein näheres Eingehen in die topographischen Verhältnisse des Krebses in Süddeutschland macht es aber wahrscheinlich, dass jene Zweifel nicht berechtigt sind. Mein Verfahren, um in der Frage zu einem Urtheil zu gelangen, bestand zunächst darin, eine Karte mit Eintragung der Verwaltungsbezirke und der Verhältnisszahlen der Krebstodesfälle in gleichem Maassstabe, 1 zu 1 Million, wie dem der vortrefflichen geologischen Karte Süddeutschlands von Gümbel auf durchsichtigem Papier anzufertigen und mit dieser zu vergleichen.

Die geologische Karte Süddeutschlands zeigt im Grossen folgende Hauptformationen: a) Urgebirge im Nordosten Bayerns, in den südlichen Vogesen und dem südlichen Schwarzwald, b) Trias im übrigen Elsass und der Pfalz und, davon getrennt durch das mit Alluvium bedeckte Rheinthal, in Baden, dem Nordwesten Württembergs, Hessen und dem Nordwesten Bayerns, c) Jura, in der Rauhen Alb und dem fränkischen Jura bis gegen das Fichtelgebirge hin, d) Tertiärformation im ganzen Süden des Landes von Schaffhausen an zwischen Rauher Alb und Donau einer- und dem Alpenrande andererseits.

Das Tertiärgebiet Süddeutschlands. Die Vergleichung der beiden Karten zeigt nun, dass, abgesehen von den Bezirken mit Universitäts- oder grossen Städten mit vielbesuchten Krankenhäusern, also von Mainz, Darmstadt, Metz, Strassburg, Freiburg, Heidelberg, Würzburg, Erlangen und Nürnberg, sämmtliche Bezirke mit über 4000 Krebstodesfällen auf 1 Million südlich von der Nordgrenze der Tertiärformation in deren Bereich, dass nur Donauwörth theilweise, Waldshut und Säckingen ganz ausserhalb dieses Bereiches liegen. In das Gebiet, welches die Gümbel'sche Karte mit Obermiocän, glaciales Diluvium, Diluvium und Quartär im Allgemeinen bezeichnet, fallen in Süddeutschland 51 Verwaltungsbezirke ganz oder nahezu ganz. Es sind 3 in Baden, 8 in Württemberg, 13 im bayr. Reg.-Bez. Schwaben, 17 in Ober- und 10 in Niederbayern; sie sind in den Tabellen mit ** und * bezeichnet. Sie haben in

Bayern. . . .	483113	Einw.	über	40	J.	mit	17513	Todesf.	in	10 Jahren
Württemberg	68788	„	„	40	„	„	2429	„	„	8 „
Baden	24942	„	„	40	„	„	1086	„	„	11 „

Um diese Todesfälle auf einen Maassstab zu bringen, müssen sie zunächst auf 1 Jahr berechnet werden, also ihre Zahl durch je 10, 8, 11 dividirt und ausserdem in Württemberg und Baden, wie schon früher, um 7 Procent verkleinert werden, welche muthmaasslich auf die Alter unter 40 Jahren fallen. So erhalten wir

A. 576845 Einw. mit jährlich 2126 Todesf. u. die Verhältnisszahl 3512.

26*



Ziehen wir diese Zahlen von den für ganz Süddeutschland berechneten 3244235 Einw. üb. 40 J. u. jährl. 10087 Krebstodesf. (Verhältnisszahl 3109) ab, so bleiben für Süddeutschland **ohne** das Tertiärgebiet:

B. 2667390 Einw. üb. 40 J. mit 7961 Todesf. u. der Verhältnisszahl 2980.

Man könnte nun einwenden, dass das ungünstigere Verhältniss im Tertiärgebiet eine Folge des übergrossen Einflusses der ungünstigen Sterblichkeit von München sei. Zieht man die grossen Städte ab:

München mit	107031	Einwohnern und	4657	bezw.	466	Todesfällen
Augsburg „	38033	„ „	1649	„	165	„
Zusammen	145084	Einwohnern und	6306	bezw.	631	Todesfällen,

so bleiben für das Tertiärgebiet:

C. 431781 Einw. mit 1495 Todesfällen und der Verhältnisszahl 3465.

Das Verhältniss wird somit für das Tertiärgebiet nicht viel günstiger. Rechnet man aber, wie es allein richtig sein dürfte, nun auch für das übrige Süddeutschland die Bezirke mit Universitäten und grösseren Städten ab, Nürnberg, Würzburg, Erlangen, Stuttgart, Tübingen, Mannheim, Karlsruhe, Heidelberg, Freiburg, Strassburg, Metz, Mülhausen, Mainz, Giessen und Darmstadt, so bleiben in Süddeutschland:

D. 2305779 Einw. mit 6566 Todesfällen und der Verhältnisszahl 2848.

Bei der Berechnung A. B., welche die grossen Städte mitbegriff, hatte also das Tertiärgebiet die Sterblichkeit 3512, das übrige Süddeutschland 2980, ersteres somit 532 Todesfälle auf 1 Million oder 17·9 Procent mehr; nach der Ausscheidung der Städte war das Verhältniss 3465 zu 2848, d. h. das Tertiärgebiet hatte 21·6 Procent mehr. Man könnte das Gefundene auch so ausdrücken: 532 von 3512 oder 617 von 3475 Todesfällen, d. h. 15, beziehungsweise 18 Procent aller Todesfälle im Tertiärgebiet sind Ueberschuss über das Todesbudget, welches das übrige Süddeutschland hatte; 15 oder 18 Procent der dortigen Krebstodesfälle sind Wirkungen der, ganz allgemein ausgedrückt, krebserregenden Einflüsse im Tertiärgebiet. Die Mangelhaftigkeit unserer bisherigen Statistik erlaubt nun nicht, diesen Zahlen einen genaueren Rechnungswerth beizulegen; aber dass in Wirklichkeit ganz wesentliche Unterschiede je nach der Bodenbeschaffenheit vorkommen, kann nach dem Gesagten doch kaum mehr zu bezweifeln sein. Es handelt sich zunächst aber nur darum, diese Erscheinung überhaupt festzustellen, das Maass der Unterschiede werden spätere Forschungen finden.

Es lag nahe, auch bezüglich der übrigen geologischen Formationen sich zu unterrichten. Es ist anzunehmen, dass auch sie von Einfluss sind, und wenn auch nur von negativem; aber grosse zusammenhängende



Gebiete finden sich von anderen Formationen nicht vor und kleinere geben natürlich kleinere Zahlen und damit zweifelhaftere Ergebnisse. Sie warten einer späteren Detailforschung. Doch möchte ich wenigstens noch Folgendes anführen.

Nach einer annähernden Berechnung stellt sich das Sterblichkeitsverhältniss für bunten Sandstein (Pirmasens, Kaiserslautern, Miltenberg, Obernburg, Lohr, Hammelburg [Bayern], Freudenstadt, Calw, Nagold, Neuenbürg [Württemberg], Erbach [Hessen] und Eberbach [Baden]) auf 2278, für das gemischte Terrain von buntem Sandstein und Muschelkalk (Zweibrücken, Homburg, Kissingen, Neustadt in Unterfranken, Mellrichstadt [Bayern], Zabern, Molsheim, Saargemünd [Elsass-Lothringen], Oberdorf [Württemberg], Pforzheim und Buchen [Baden]) auf 2211, für Muschelkalk allein (Rottweil und Horb [Württemberg]) auf 1397, für die drei Gebiete zusammen

E. mit 270133 Einwohnern über 40 Jahren mit 592 Todesfällen

auf 2121. Dieses Gesammtgebiet hat keine grossen Städte, wir können es also mit dem Theil von Süddeutschland, welcher ausserhalb des Tertiärgebietes liegt, und zwar mit Abzug der grossen Städte vergleichen (D). Ziehen wir von diesem das Gebiet des Sandsteines und Muschelkalkes (E) ab, so bleiben

F. 2035646 Einw. mit 5973 Todesfällen und der Verhältnisszahl 2934.

Das Verhältniss des Sandstein-Muschelkalk-Landes zu dem allgemeinen Land (F) und dem Tertiärgebiet (C) wäre also wie 2121:2934:3465, d. h. das Tertiärgebiet hatte über die Hälfte mehr Krebstodesfälle, als das Sandstein-Muschelkalkland. Für 5 Bezirke des Jurakalkes (Spaichingen, Balingen, Münsingen, Gamertingen und Urach) erhält man sogar nur die Verhältnisszahl 1753, also nur nahezu die Hälfte des Tertiärlandes.

Um Missverständnissen vorzubeugen, sei übrigens schon hier darauf hingewiesen, dass das, was die geologische Karte mit gleicher Farbe bezeichnet, selbst wenn sie so detaillirt ist, dass sie 53 Farben benutzt, physikalisch und chemisch sehr verschieden sein kann. So zeigt der Keuper in Württemberg sehr günstige Verhältnisse. Für die fast ganz in seinem Gebiet liegenden Bezirke Maulbronn, Brackenheim, Waiblingen, Cannstatt, Schorndorf, Besigheim, Weinsberg, Merbach, Backnang, Gaildorf und Crailsheim ergiebt sich die Verhältnisszahl 2091, dagegen für die bayerischen, meist in Mittel- und Unterfranken gelegenen Bezirke Rothenburg, Uffenheim, Schwabach, Höchstadt, Gerolzhofen, Feuchtwangen, Neustadt, Scheinfeld, Königshofen und Hassfurt 2666, wobei indessen zu bemerken ist, dass in den 5 erstgenannten bayerischen Bezirken, allerdings geringe Lagen von Diluvium und Quartär im Allgemeinen vor-



kommen. Es handelt sich ferner hier um zwei Gebiete, von denen jedes vollständig einem anderen Staate angehört und es können also auch noch andere Einflüsse mitspielen. Ueber den ätiologischen Einfluss geologischer Formationen wird später noch ausführlicher zu reden sein.

Der Krebs in der Schweiz.

Das tertiäre Gebiet Süddeutschlands zeigt so merkwürdige Beziehungen zur Häufigkeit des Krebses, dass es verlockt, ihm in die zwei Nachbarstaaten nachzugehen, in welche es sich weiter erstreckt. Betrachten wir zuerst die Schweiz. Zum Glück sind wir über dieses Land für unsere Frage vortrefflich unterrichtet. Die Hauptcantone der Schweiz besitzen schon seit Jahrzehnten eine gute, einige wie Zürich und Genf sogar eine musterhafte Leichenschau, so dass z. B. die Leichenscheine in Zürich schon vor 40 Jahren vom behandelnden Arzte mit der Diagnose versehen wurden. Nach dem Bundesgesetz von 1874 müssen die Civilstandesämter in dem ganzen Lande die Todesursachen eintragen und hierzu einen ärztlichen Todtenschein verlangen. Seither ist die Leichenschau noch bedeutend verbessert worden.[1] Die ärztliche Bescheinigung der Todtenscheine lässt nur da zu wünschen übrig, wo die Schwierigkeiten naturgemäss zu gross sind. Ueber 10 Procent nicht ärztlich bescheinigter Todesursachen haben nur Waadt (13, dort wäre eine Besserung recht wohl möglich), Glarus (15), Freiburg (18), Graubünden (25), Uri (27), Wallis (51) und diese Fälle beziehen sich hauptsächlich nur auf Kinder, die gerade für uns nicht in Betracht kommen. Die Schweiz besitzt ferner eine sehr gründliche, nur in den Schlussfolgerungen etwas knappe Bearbeitung der Verbreitung des Krebses während der Jahre 1889 bis 1898 von Nencki.[2] Er berechnet aus den ärztlich bescheinigten Todesursachen die Verhältnisszahl zur Gesammtbevölkerung nur für die einzelnen Jahre. Ich hielt es bei der Güte des Materials für lohnend, nicht nur den entsprechenden Durchschnitt für die 10 Jahre, sondern auch die durchschnittliche Verhältnisszahl der Todesfälle zur Bevölkerung über 40 Jahren, wie bei Süddeutschland zu berechnen. Die Zahl der nicht bekannten Todesfälle für diese Altersclasse erhielt ich, jedenfalls annähernd richtig, wie dort durch Abzug von 7 Procent für die jüngeren Altersclassen. Als Durchschnitt für die Gesammtbevölkerung für die 10 Jahre wurde die von Nencki angegebene von 1893 angenommen. Die durchschnittliche Bevölkerung über 40 Jahren habe ich erhalten, indem ich sie zunächst nach der Volkszählung vom

[1] Prinzing, *Württemberg. Jahrbuch für 1900.* S. 279.

[2] Die Frequenz und Verbreitung des Krebses in der Schweiz. *Zeitschrift für schweizerische Statistik.* 36. Jahrg. S. 332ff.



1. December 1888[1], dann die Zu- oder Abnahme der Gesammtbevölkerung bis zu dem in der Mitte stehenden Jahre 1893 berechnete und nach dem erhaltenen Procentsatz für die **ganze** Bevölkerung auch die Bevölkerung über 40 Jahren entsprechend erhöhte oder verminderte. Ein irgendwie wesentlicher Fehler kann dabei um so weniger sich eingeschlichen haben, als die Alterszusammensetzung der schweizerischen Bevölkerung nach den einzelnen Cantonen weniger differirt, als in den einzelnen Bezirken anderer Länder mit ihren grossen Regierungscentren, Fabrikstädten und Garnisonen. Es ergiebt sich dies auch daraus, dass die Reihenfolge der Cantone nach der Berechnung auf die Gesammtbevölkerung und auf die Bevölkerung über 40 Jahren nur wenig bedeutende Unterschiede zeigt. Immerhin halte ich auch hier die zweite Berechnungsweise für die richtigere.

Gehen wir von Süddeutschland über Bodensee und Rhein nach Südwesten, so finden wir hier die Fortsetzung der Tertiärformation in einem breiten Streifen, welcher den im Allgemeinen dichtest bevölkerten und industriereichsten Theil der Schweiz vom Bodensee bis zum Genfersee, zwischen Jura und Alpen durchzieht. Die nördliche Grenze desselben wird von da an, wo das Tertiärland der Schweiz nicht mehr mit dem Süddeutschlands zusammenhängt, von der Aar gebildet, welche nur wenig nach Norden überschritten wird; einzelne abgerissene Theile finden sich ausserdem im Jura und nördlich von ihm bei Basel. Dann macht die Grenze der Bieler und Neuenburger See und eine gerade Linie, welche von ihm westlich vom unteren Ende des Genfer Sees und parallel zu ihm hinzieht. Die südliche Grenze schneidet quer den Canton St. Gallen bis zum Westende des Wallensees, umfasst nahezu ganz Appenzell, der Bevölkerungszahl nach über die Hälfte des Canton Glarus, nahezu den ganzen Canton Schwyz, den ganzen Canton Luzern, einen Theil von Unterwalden, den grösseren mittleren Theil von Bern, die Cantone Freiburg, Waadt und Genf, ausserdem die in der Mitte liegenden Thurgau, Zürich, Zug, den grösseren Theil von Aargau und von Solothurn. Es ist dabei zu beachten, dass derjenige Theil des Landes im Hochgebirge, welcher aus tertiärem Boden und Alluvium besteht, meist insofern viel wichtiger ist, wie seiner Ausdehnung entspricht, als er die dichteste Bevölkerung hat. So wohnt die Glarner Bevölkerung scheinbar grösstentheils auf anderen Bodenarten; eine nähere Betrachtung zeigt aber, dass die zwei Hauptthäler, das „Gross- und Kleinthal", mit der überwiegenden Hauptmasse der Bevölkerung auf Alluvium und Eocän sich ausbreiten, so dass fast nur die kleine Terrasse am Wallensee Dörfer auf anderer Formation hat. Ebenso liegen in Obwalden die meisten Dörfer mit dem Hauptorte im

[1] *Schweizerische Statistik.* Liefrg. 88. S. 194. 5.



Hauptthal, welches bis gegen sein Ende bei Lungern aus Eocän und Alluvium besteht. Selbst Nidwalden und Uri liegen mit ihren Hauptorten und ihrer dichtesten Bevölkerung auf Alluvium und Eocän. —

In diesem Tertiärgebiet findet sich die grösste Krebssterblichkeit der Schweiz.

Es ist schon lange bekannt, dass der Krebs in der Schweiz sehr häufig ist. Nencki berechnet für ihn 1144 Todesfälle im Jahre 1889 auf 1 Million Gesammtbevölkerung, mit welcher Zahl man die früher auf S. 383 angeführten Zahlen anderer Länder vergleiche. Die von mir berechnete Durchschnittszahl der 10 Jahre ist für die Gesammtbevölkerung 1238, für die Bevölkerung über 40 Jahren 3870. Wenn wir die Schweizer Cantone eintheilen:

A. in eine Gruppe reiner Tertiärformation, welche geologisch nur eine Fortsetzung der schwäbisch-bayerischen Hochebene bildet und die Cantone Appenzell, Thurgau, Zürich, Zug, Luzern, Schwyz, Freiburg und Genf, dann Baselstadt umfasst,

B. eine Gruppe mit überwiegender Bevölkerung auf Tertiärformation mit den Cantonen St. Gallen, Aargau, Solothurn, Bern, Unterwalden und Glarus, endlich

C. die Gruppe der übrigen Cantone,

so erhalten wir für

A. die Gruppe der rein tertiären Cantone	die Verhältnisszahl		4308
ohne die 3 Universitätscantone	„	„	4179
B. die Gruppe der überwiegenden Tertiärformation		„	4003
C. die Gruppe der anderen Cantone nur	„	„	2564

Die höchsten Zahlen finden sich nach meiner Berechnung für die folgenden Cantone: St. Gallen 4826, Innerrhoden 4913, Luzern 5011, Zug 5075, Schwyz 5686. Eine Minderung der Sterblichkeit findet sich westlich von Luzern und Aargau. In letzterem Canton noch 4374, fällt die Zahl in dem noch überwiegend, fast zu $^5/_6$, deutschen Canton Bern mit allerdings nur vielleicht zu etwas über $^2/_3$ dem Tertiärgebiet angehörender Bevölkerung auf 3357 und in dem nur noch zu etwa $^1/_3$ deutschen Canton Freiburg auf 3324. Sollte dies mit einer Aenderung der Tertiärformation in Verbindung stehen? Studer[1] sagt: „Von Chambéry her bis fast an die Ostgrenze des Canton Bern sehen wir den Muschelsandstein und die marinen Lagen der subalpinen Hügel nur von Dammerde, Schutt und Kies oder von lockerer Molasse bedeckt. Nach der mittleren und östlichen Schweiz zu haben wir die beiden marinen Streifen unter einer mächtigen Masse von Süsswassermolasse, welche den grössten Theil des Mittellandes einnimmt, verschwinden sehen".

[1] *Geologie der Schweiz* Bd. II. S. 458.



Doch ich halte das Eingehen in Detailuntersuchungen noch für verfrüht und möchte auch auf die Verhältnisszahlen, welche für die reinen Tertiärcantone zu 4179, für die nicht tertiären zu 2564 gefunden wurden, kein zu grosses Gewicht legen. Es ist zu berücksichtigen, einmal, dass die sonstigen Verhältnisse ausser dem Boden verschieden sind, zweitens, dass auch die Zahlen der Leichenschau nicht gleichwerthig sind. Es wurde schon oben angeführt, dass die Zahl der ärztlich nicht bescheinigten Meldungen in den einzelnen Cantonen sehr wechselt. Wenn man berücksichtigt, dass nur die ärztlich bescheinigten Todesfälle in Rechnung gezogen wurden, dass aber im Canton Zürich bei nicht einmal 1 Procent, im Canton Wallis aber bei 51 Procent der Gestorbenen keine ärztliche Bescheinigung der Todesursache erfolgte, so kann man die Zahlen beider Cantone nicht als gleichwerthig behandeln. Doch darf man auch hier nicht so weit gehen, den Zahlen deshalb geringen Werth beizulegen. In den meisten Cantonen ist die relative Zahl der Meldungen nicht gar zu verschieden und die Vergleichung darum ganz berechtigt. Nehmen wir aber selbst Extremes an. Es ist durchaus unwahrscheinlich, dass unter den ärztlich nicht bescheinigten Todesfällen verhältnissmässig eben so viele Krebstodesfälle sich befinden, wie in den bescheinigten, weil Krebskranke, wie früher ausgeführt wurde, zahlreicher behandelt werden als andere Kranke und zweitens weil die nicht bescheinigten Todesfälle sich vor Allem auf Kinder beziehen. Aber machen wir jene sicher zu weitgehende Annahme und fügen wir den gemeldeten Todesfällen an Krebs so viel Procente bei, als der betreffende Canton nicht bescheinigte Leichenzettel hat, so erhalten wir für Zürich 4707 (statt 4660), für Schwyz 6113, Bern 3524, Tessin 2112, Waadt 3966, Glarus 5360, Freiburg 4104, Graubünden 3719, Wallis 2345 (statt 1149). Bleibt nun aber selbst jetzt noch nicht doch ein gar beträchtlicher Unterschied zwischen Graubünden mit 3719 und Schwyz mit 6113, zwischen Wallis mit 2345 und Zürich mit 4707?

Es genügt mir für das Tertiärgebiet der Schweiz eine Krebssterblichkeit festgestellt zu haben, welche bedeutend höher ist als die anderer Gegenden des Landes, welche sogar höher ist als die maximale Krebssterblichkeit in Süddeutschland auf dem Tertiärlande der schwäbisch-bayerischen Hochebene und ich bin selbst nicht der Ansicht, dass die anderen Umstände, welche im tertiären und nichttertiären Theile der Schweiz verschieden sind, keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Krankheit ausüben. Die oben zusammengestellte Gruppe A. begreift nur $2^1/_2$ französische Cantone, die zweite B. nur $^1/_2$ französischen, sonst deutsche, die Gruppe C. dagegen überwiegend nichtdeutsche Cantone mit italienischer, romanischer oder französischer Bevölkerung. Dann kann von Einfluss



sein die verschiedene Beschäftigungs- und Lebensweise des Volkes; die erste Gruppe breitet sich fast ganz in der ebenen Schweiz und den Voralpen aus, die beiden ersten Gruppen haben grössere Städte und mehr Industrie; die dritte liegt zum grösseren Theile im Hochgebirge oder Jura, hat keine grösseren Städte, im Ganzen weniger Industrie und ist Sitz der Alpenwirthschaft.

Nencki hat sich nach Auffinden der Verschiedenheit der Krebshäufigkeit in den verschiedenen Cantonen ebenfalls die Frage vorgelegt, wie sich die Carcinomsterblichkeit in den gebirgigen Cantonen verhalte gegenüber derjenigen in der Hochebene, dann im Jura gegenüber den Hochalpen. Sehr auffällig ist ihm namentlich die Seltenheit im Canton Tessin, „unwillkürlich drängt sich der Gedanke auf, ob nicht auch die Verschiedenheit der Rasse in dieser Frage mitspielt. Durchschnittlich haben wir in den Cantonen französischer Zunge niedrigere Zahlen, als in denen deutscher Zunge, und es wäre nicht undenkbar, dass einerseits die jurassische Bodenformation, andererseits die französische Bevölkerung die relativ niedrigen Zahlen erklären.“

Einfluss der Rasse.

So sehr ich im Allgemeinen, wie aus dem früher Gesagten hervorgeht, in dieser Beziehung mit Nencki übereinstimme, so möchte ich doch noch einmal betonen, dass ich den hauptsächlichsten Grund der Verschiedenheit der Krebssterblichkeit in der Schweiz in der Verschiedenheit des Bodens, speciell im Vorkommen der Tertiärformation erblicke und der Rassenverschiedenheit, namentlich dem Gegensatz von deutscher und französischer Bevölkerung keine so grosse Bedeutung beilegen möchte. Wenn man im schweizerischen Tertiärgebiet (Gruppe A. und B.) den zwei französischen Cantonen Genf und Waadt die rein deutschen Zürich, Baselstadt, Thurgau, Luzern, Zug, Schwyz und Appenzell gegenüberstellt, die betreffenden Todesfälle im Verhältniss zur fehlenden ärztlichen Bescheinigung ergänzt, so erhält man allerdings für die französischen die Verhältnisszahl 4038, bei den deutschen 4875, also etwa das Verhältniss von 5:6. Aber es wurde oben schon berichtet, dass die Sterblichkeit westlich von Aargau und Luzern, also schon in der deutschen Bevölkerung abnehme und dass die Bodenformation in den oberen Schichten von da an eine Aenderung erfährt. Was aber vor Allem gegen eine bedeutend geringere Disposition der französischen Rasse für Krebs gegenüber der deutschen spricht, sind die allerdings spärlichen statistischen Mittheilungen aus Frankreich, welche sich officiell leider auf die Städte beschränken. Es wurde schon angegeben, dass im Jahre 1897 die französischen Städte eine Sterblichkeit von 980 auf die Gesammtbevölkerung,

Paris eine solche von 1180, als z. B. eine höhere, als Hamburg hatte. Rouen hatte 1890 1270 und Lyon 1892 1630, also eine grössere Sterblichkeit als damals Berlin. Ausserdem verdanken wir gerade in Frankreich schon frühe ärztlicher Sammelforschung, namentlich in der Normandie, werthvolle Aufschlüsse, aus denen hervorgeht, dass in Frankreich bis jetzt die grösste Krebssterblichkeit an verschiedenen Orten gefunden wurde, welche überhaupt bis jetzt bekannt ist. So wird von Nencki selbst erwähnt, dass in der Umgebung von Oulchy (Departement Aisne, bei Soissons) eine Sterblichkeit von 4000 auf die Gesammtbevölkerung, „die höchste Zahl, die jemals constatirt worden ist", vorkommt. Die höchste in Deutschland beobachtete Zahl ist meines Wissens diejenige von Grossobringen, 2666, die höchste unserer Tabellen ist 1958. Nach dem Referate von Schuchardt[1] betrüge übrigens in Oulchy-le-Château, da dort in 20 Jahren unter 3000 Einwohnern 864 Krebsfälle beobachtet worden seien, die Zahl sogar 14400. Jedenfalls sprechen die erwähnten Zahlen nicht für eine geringere Disposition der französischen Rasse.

Dagegen möchte ich es dahingestellt lassen, ob die italienische Rasse in der That, wie es einigen Anschein hat, eine niedrigere Krebssterblichkeit besitze. Ich muss aber trotzdem die Rassenfrage etwas weiter berühren, weil neuestens Kruse[2], nachdem er gezeigt hat, dass nach den vorliegenden Erhebungen von 1887 bis 1891 die Krebssterblichkeit im Süden Italiens am Geringsten, im Allgemeinen gegen Norden am Höchsten ist, und dass dieser Unterschied nicht von der Dichtigkeit der Bevölkerung, auch nicht vom Klima herrühren könne, darauf hingewiesen hat, dass Krebssterblichkeit und Körpergrösse in Italien in einem ganz bestimmten Verhältnisse ständen. Je geringer die Zahl der Mindermässigen, d. h. je grösser die mittlere Statur der Bevölkerung, desto höher sei die Krebsziffer. „Wenn wir von den beiden Grenzprovinzen Piemont und Venetien absehen, können wir uns kaum eine regelmässigere Stufenleiter denken. An der Spitze stehen die Landschaften Emilia und Toscana mit der grössten Krebssterblichkeit und den grössten Leuten." Dies beweise, dass die Krebskrankheit in Italien von der Rasse seiner Bewohner abhängig ist. Im Wesentlichen stimme nach Livi die Vertheilung des brünetten Typus, des schmalen Kopfes, der niedrigen Stirnen, der grossen Mundform mit jener der kleineren Naturen überein. Ebenso wie in Italien habe der Krebs aber im Süden der süddeutschen Staaten, in Salzburg, Tirol, Steiermark, Ober- und Niederösterreich eine maximale Ausdehnung. „Ebenso wie in Italien findet sich also in Mitteleuropa nach

[1] *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* Jahrg. 1893. S. 451.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 1920.



den Alpen zu eine Zunahme der Krebserkrankungen. Das stimmt ganz gut zu den anthropologischen Beobachtungen, die uns die Existenz einer von den Alpen als Centrum nach Norditalien und Süddeutschland vorgeschobenen Rasse nahelegen. Derjenige Charakter, der diese „alpine“ Rasse von ihren Nachbarn im Süden wie im Norden unterscheidet, ist die ausgeprägte Kurzköpfigkeit. In Körpergrösse und Pigmentirung nimmt sie dagegen eine mittlere Stellung ein: gegenüber dem Süditaliener erscheint der Alpenbewohner grösser und heller gefärbt, gegenüber dem Norddeutschen kleiner und dunkler.“

Es ist, wie schon zugegeben wurde, möglich, dass die italienische Rasse und namentlich im Süden eine geringere Krebshäufigkeit zeigt als andere, z. B. die deutsche oder vielleicht die germanische überhaupt. Aber die Grundlage, auf welcher Kruse's Statistik aufgebaut ist, scheint mir keineswegs vollkommen zuverlässig und noch weniger die Schlussfolgerungen, welche er daraus zieht. Die italienische Sterblichkeitsstatistik ist nicht nur bezüglich der Bearbeitung, sondern auch bezüglich der Erhebung der Leichenscheine formell vortrefflich organisirt[1], aber der innere Werth der letzteren dürfte trotzdem vielfach noch mangelhaft und, was zu beachten ist, im Süden und Norden nicht gleichzustellen sein. Das ist kein Vorwurf für die heutige Generation, sondern eine natürliche Folge davon, dass die Hälfte des Landes erst vor 40 Jahren moderne medicinische Schulen erhielt, und dass der Süden an Wohlstand, allgemeiner Höhe der Bildung, geordneter ehrlicher Verwaltung noch soweit gegenüber dem Norden zurück ist. Im Jahre 1897 konnten in Calabrien noch über 77 Procent der Eheleute den Heirathscontract nicht unterschreiben; es gab dort 9 Mal soviel solcher Analphabeten als in Piemont, 5 Mal soviel als in der Lombardei[1], denn mit dem Fortschreiten von Süden nach Norden nimmt auch die Bildung zu. Eine neuere, allerdings nur das Jahr 1897 betreffende, von mir gemachte Berechnung giebt auch schon wesentlich höhere Zahlen gegenüber den von Kruse für 1887 bis 1891 erhaltenen, so für die ungünstigste Provinz Toscana 845 statt 680 auf 1 Million Gesammtbevölkerung, für die Emilia 840 statt 640, für das ganze Reich 504 statt 430.

Noch zweifelhafter dürfte jedoch die Schlussfolgerung erscheinen, dass die grosse Krebssterblichkeit der Alpen- und subalpinen Länder im Norden und Süden der Alpenkette von der Eigenthümlichkeit der früheren Bevölkerung herrühre, welche von den Alpen als Centrum nach Norditalien und Süddeutschland sich vorgeschoben und, wenn ich richtig verstehe, auch die Krebssterblichkeit in Italien beeinflusst habe. Es ist nicht be-

[1] *Annuario statistico Italiano.* 1900.

stimmt ausgedrückt, was Kruse unter „alpiner“ Rasse versteht. Für die vorhistorische Zeit unterscheidet man wohl Culturepochen, welche über alle die verschiedenen Völkergrenzen Europas weg verbreitet gewesen seien, wie die Hallstattcultur (Ranke), aber keine bestimmten Rassen und in historischer Zeit verbreitete sich keine der erst angetroffenen Rassen über das ganze Gebiet der Alpen. Die Illyrier sollen in den Ostalpen gewohnt haben bis nach Tirol hinein, die Rhäter in Süd- und Westtirol, Graubünden und Veltlin, die Kelten in den Westalpen und erst später nach Unterdrückung der Illyrier auch in den Ostalpen. Welches ist nun die alpine Rasse? Die Illyrier und Rhäter bewohnten jedenfalls nur einen Theil der Alpenländer; sie können also die hohe Sterblichkeit in den anderen Theilen nicht erklären. Somit blieben nur die Kelten, welche vielleicht den grössten Theil der Alpen allein oder gemischt bewohnten; doch in der Schweiz zeigt sich gerade da, wo sich die Kelten reiner erhalten haben, eine geringere Sterblichkeit als bei der deutschen Bevölkerung.

Was aber zumeist gegen die Annahme eines Einflusses der alpinen Rasse auf die hohe Sterblichkeit spricht, ist der Umstand, dass die höchste Sterblichkeit, mit Ausnahme Salzburgs und Nordosttirols, nicht in den Hochalpen und nicht bei den weniger germanisirten Bewohnern, sondern im nördlichen Vorlande der Alpen und bei den wenigstens jetzt rein deutschen Stämmen besteht und zwar ganz besonders hoch in der deutschen Schweiz, bei den Alemannen, deren Vorfahren mit den unterjochten romanisirten Kelten nicht glimpflicher umgegangen sind, als die Bayern im Osten oder gar als die Burgunder und Franken im Westen. Nicht hier, sondern in Südbayern, und zwar gerade in Theilen, die keine besonders hohe Sterblichkeit haben, wie um den Walchensee, bei Partenkirchen, dann im Schwarzwald, allerdings auch in Salzburg gab es im späteren Mittelalter noch romanisch sprechende Bevölkerungen mitten im deutschen Sprachgebiete. Ebenso volkreich waren diese romanischen Inseln indessen auch noch in den Rheinlanden, namentlich um Mosel und Saar, deren Umgebung sich ebenfalls durch geringe Krebssterblichkeit auszeichnet.

Gehen wir von den mit Ausnahme Salzburgs und Nordtirols ziemlich günstig gestellten Hochalpen weiter nach Süden, so treffen wir schon in Steiermark, Kärnten und Südtirol mit Ausnahme des deutschen Bruneck und des italienischen Primiero eine mässige, in der Südschweiz eine geringe Krebssterblichkeit, während man nach der Annahme von Kruse eher hätte erwarten müssen, dass die alpine Rasse sich im Hochgebirge und am Südabhang besser vor den Germanen hätte erhalten können. Was endlich Italien selbst anbetrifft, so finden wir andererseits hier die höchste Krebssterblichkeit, wie übrigens auch auf der schwäbisch-bayeri-



schen Hochebene nicht in grösserer Nähe der Alpen, sondern wie Kruse selbst bemerkt, in Toscana und der Emilia, also erst in Mittelitalien.

Der Krebs in den Nachbarländern Oesterreichs.

Sehen wir uns wie im Westen nun auch im Osten Süddeutschlands um. Auch hier setzt sich die Tertiärformation, wenn auch immer mehr sich verschmälernd, weiter fort. Die Nordgrenze bildet auch hier Anfangs die Donau, von der Mündung des linksseitigen Nebenflusses Kamp an geht jene aber über die Donau und umfasst auch den unteren Theil Niederösterreichs nördlich der Donau. Im Süden verläuft die Grenze von der Stadt Salzburg, diese einschliessend, nach Osten, sich nach und nach der Donau nähernd. Der ganze Atter See und die Stadt Steyr liegen noch in ihrem Bereich; unterhalb der Enge von St. Pölten erweitert sich die Tertiärformation zum weiten „Wiener Becken".

Leider war es mir nur möglich, aus der vortrefflichen österreichischen Statistik die Zahlen der Krebstodesfälle für die Jahre 1896 und 1897 zu erhalten; ferner ist zu bedauern, dass die letzte Zählung der Altersclassen vom Jahre 1890 stammt. Es mussten darum die Zahlen der Altersclassen von 40 und mehr Jahren um so viele Procente höher berechnet werden, als die Gesammtbevölkerung von 1897 höher war als diejenige von 1890. Endlich machten zahlreiche Aenderungen in der Eintheilung der Bezirkshauptmannschaften für Niederösterreich nur eine Berechnung nach der Gesammtbevölkerung angängig, während ich für Oberösterreich und Salzburg, dann des Zusammenhanges wegen auch für die Nachbarländer Tirol und Böhmen die Verhältnisszahlen für die Bevölkerung über 40 Jahren berechnet habe. Letzteres ist auch interessant, weil es ein vorwiegend aus Urgestein gebildetes Land und der Sitz zweier nebeneinander wohnenden Rassen ist.

Es ergeben sich im Tertiärgebiet Oesterreichs in Bezug auf die Gesammtbevölkerung Zahlen, welche im Ganzen den für Süddeutschland und die Schweiz gefundenen entsprechen. In dem Oberbayern nächsten Kronlande Salzburg beträgt die Verhältnisszahl mehr als selbst in Schwaben mit 1265 und der Schweiz mit 1238, nämlich 1495 und dies bei einer ausser der Stadt Salzburg fast nur Land- und Alpenwirthschaft treibenden Bevölkerung. Mit abnehmender Krebssterblichkeit schliessen sich an Oberösterreich mit 1138, genau der Zahl von Oberbayern, und Niederösterreich mit nur 1069, trotz der Stadt Wien. Die Verhältnisszahl für die anderen angrenzenden österreichischen Länder sind: Tirol 1091, Vorarlberg, grösstentheils auf Tertiärboden liegend, 1111, Böhmen 911, Steiermark 796, Kärnten 705.

Eine nähere Betrachtung auf Grund der Verhältnisszahlen zur Be-



völkerung über 40 Jahren zeigt Folgendes: Böhmen hat die geringste Sterblichkeit von den in Betracht gezogenen österreichischen Ländern, 3023, aber immerhin wesentlich höhere, als Elsass und Württemberg. Die von den zwei Rassen bewohnten Theile des Landes, zeigen keine durchgehende Verschiedenheit, doch ist im Allgemeinen der von den Deutschen bewohnte mehr von Krebs heimgesucht. Wir können aber nicht annehmen, dass dies allein von der Rassenverschiedenheit abhängt; es dürfte auch, abgesehen von möglicher Weise verschiedener Erhebung, Folge der Verschiedenheit des Bodens sein. Die grösste Sterblichkeit zeigt sich nämlich am nördlichen und nordwestlichen Randgebirge und dessen Abfällen, wo allerdings vorzugsweise Deutsche wohnen, wo aber auch, besonders um die Eger, weite tertiäre Strecken, welche meist wie Eger, Falkenau, Karlsbad, Kaden, Komotau, Saaz, Brüx, Teplitz, Böhmisch Leipa, ebenso wie die im Innern des Landes liegenden Neubidschow und Budweis hohe Krebssterblichkeit haben. Von den 90 Verwaltungsbezirken (die Stadt Reichenberg ist zur Umgebung gerechnet) liegen 15 mehr oder weniger auf Tertiärboden, 3 auf Diluvium und Alluvium; davon haben höhere Sterblichkeit 12 tertiäre = 80, bezw. $66^2/_3$ Procent, von den anderen 72 Bezirken nur 18 = 25 Procent. Es soll indessen nicht verschwiegen werden, dass auch nicht tertiärer Boden des von Deutschen bewohnten Nordens theilweise hohe Sterblichkeit hat, wie namentlich Plan, Asch, Graslitz, Joachimsthal, Schluckenau, Rumburg, Reichenberg, Friedland, Gablonz, Hohenelbe, Trautenau, Braunau; andererseits haben sie aber auch im Innern die von Czechen bewohnten Kuttenberg, Schlan, Bladen und Pilgram. Bemerkenswerth ist noch, dass von Nordostbayern, das, wie früher erwähnt, geringe Krebssterblichkeit hat, gerade die nach Böhmen abfallenden und an die ungünstigen Bezirke Eger und Plan anstossenden Bezirke Wunsiedel und Tirschenreuth die höchste Sterblichkeit haben, nebenbei wieder ein Beispiel, wie die hohe Sterblichkeit oft über die Landesgrenzen wegsetzt.

In Oberösterreich treffen wir die Sterblichkeit 3179, noch höhere aber in Salzburg. Dieses hat eine Sterblichkeit von 4309, eine höhere, als das bayerische Schwaben und die Schweiz als Ganzes. Am ungünstigsten ist Stadt und Umgebung Salzburg gestellt; selbst letztere allein hat 4562, wird also nur von acht Cantonen der Schweiz und fünf Bezirken Schwabens noch übertroffen. Der grösste Theil der Bevölkerung Salzburgs wohnt auf Tertiärgebiet. An Salzburg ist als Fortsetzung des Tertiärgebietes ausserhalb Süddeutschlands weiter Vorarlberg anzureihen mit der hohen Sterblichkeit von 3417. Das in der Mitte liegende Tirol hat dagegen fast gar kein tertiäres Land, aber trotzdem eine im Ganzen hohe Sterblichkeit, gerade so hoch, wie die Oberösterreichs. An einzelnen



Theilen Nordostens übertrifft sie sogar die hohe Sterblichkeit von Salzburg, Schwaz, hat 4667, Kitzbühl 5349. Nur der Canton Schwyz und zwei Bezirke von Schwaben stehen ihnen noch voran. Hohe Sterblichkeit über 4000 haben ausserdem noch Bruneck, Innsbruck, Reutte und das italienische Primiero (4258). Im Allgemeinen haben die italienischen Landestheile geringere Sterblichkeit, aber ebensolche haben das deutsche Lienz und namentlich Brixen.

Rückblick
auf das Tertiär- und Diluvial-Gebiet im Norden der Alpen.

Ueberblicken wir nun zusammenfassend das, was über dieses Gebiet erörtert wurde, so konnte für dieses zusammenhängende Land, wie es sich zwischen Donau, rauher Alb und Jura einer-, der Nordgrenze der Alpen andererseits von Wien über die bayrisch-schwäbische Hochebene und dann jenseits des Rheins bis über Genf hinauserstreckt, die höchste bisher bekannte Krebssterblichkeit von solcher Ausdehnung festgestellt werden. Nach den Verhältnisszahlen zur Bevölkerung von über 40 Jahren folgen (für Niederösterreich fehlen die Zahlen) der Reihe nach Oberösterreich mit 3179, Salzburg, das erste Maximum, mit 4309; dann sinkt die Sterblichkeit in Niederbayern im Ganzen auf 2620, aber nur deshalb, weil es allein in seiner südlich der Donau gelegenen Hälfte hierher gehört, während die Bezirke Griesbach 4379, Pfarrkirchen 3266, Eggenfelden 3618, Vilsbiburg 3344, Landshut 3349 und Mallersdorf 3260, den Uebergang zu Oberbayern mit der hohen Sterblichkeit 3705 bilden. Schwaben hat das zweite Maximum mit 4035, der württembergische Donaukreis hat 3579, der badische Kreis Constanz wieder 3926, Vorarlberg 3417 und jenseits des Rheins die Schweiz als Ganzes 3870, aber in den Cantonen Luzern, Zug, und Schwyz das dritte und höchste Maximum von 5011 bis 5686. Es wurde schon früher darauf hingewiesen, dass abgesehen von den Bezirken mit Universitäts- und grossen Städten in ganz Süddeutschland nur Waldshut und Säckingen noch ausserhalb der Tertiärformation eine Sterblichkeit über 4000 hat.

Jenes tertiäre Gebiet hoher Krebssterblichkeit erstreckt sich über die schwäbisch-bayerische Hochebene mit ihrem rauhen im Winter kalten und schneereichen Klima, mit den raschen Temperatur- und Witterungswechseln bis zu den milden Donaugegenden unterhalb Regensburgs und bis zu den warmen Ufern des Genfer Sees, — über die mit slavischen Zusätzen und romanisirten Vorbewohnern vermischten bayerischen, über die mit Kelten vermischten schwäbischen und alemannischen, auch burgundischen Stämme bis zu rein französischen Cantonen Waadt und Genf. Ist es da nicht möglich, nicht wahrscheinlich, dass der ihm allein



gemeinsame, überall vorhandene tertiäre und diluviale Boden die Ursache oder eine der Ursachen der hohen Krebssterblichkeit ist? Und wie merkwürdig: von den drei grösseren Landstrecken von höherer Krebssterblichkeit im nicht zusammenhängenden tertiären Süddeutschland, dem auf Urgebirge und Muschelkalk am Südabhang des Schwarzwaldes, dem auf Keupergebiet in Mittelfranken und dem im südlichen Hessen (Rheinhessen und Starkenburg), zeigt diese letztere zum Theil eine ganz ähnliche Formation, wie das schweizerische Tertiärland. Studer sagt darüber (Bd. II, S. 59): „Die früher versuchte Vergleichung der jurassischen marinen Molasse mit dem Grobkalk des Mainzer Beckens wird durch die in beiden Gegenden erkannte Auflagerung einer mächtigen Süsswasserstufe mächtig unterstützt. Man weiss, dass auch bei Mainz der Uebergang der marinen in die höhere Stufe durch eine brackische Mittelstufe und einen Wechsel mariner und fluviatiler Ablagerungen stattfindet. Ueber dieser Mittelstufe liegt in den einen Gegenden Süsswasserkalk, in den anderen Sandstein, Sand und loses Gerölle.“ Fast ganz Rheinhessen hat eine verhältnissmässig hohe Sterblichkeit, 3417, davon Worms 3595, Oppenheim 2690, Alzey 2744, Bingen 2815, Mainz 4113. Wie weit die von Studer beschriebene Formation auf- oder abwärts reicht, ist mir nicht bekannt; doch haben alle diese Kreise nach der Gümbel'schen Karte als Boden neben Diluvium und „Quartär im Allgemeinen“ Oberoligocän, Obermyocän und Pliocän, also ältere und besonders neuere Tertiärbildungen. Auf dem rechten hessischen Rheinufer haben auch Bensheim 3560, Grossgerau 2938, und Darmstadt 4643, hohe Sterblichkeit; ihr Boden besteht im Wesentlichen nur aus Diluvium und Quartär im Allgemeinen ohne Tertiärbildungen. — Möglicher Weise hängt auch die hohe Sterblichkeit von Strassburg zum Theil mit der ebenfalls der Basler ähnlichen Bodenbildung zusammen.

Die beiden anderen Strecken mit hoher Sterblichkeit fallen dagegen nicht auf das Tertiärgebiet. Von der mittelfränkischen wurde schon S. 405 gesprochen, die dritte, im südlichen Schwarzwalde, hängt mit dem grossen Tertiärland zusammen und das Gebiet hoher Sterblichkeit setzt sich von ihm aus auch auf grosse Strecken im Süden ausserhalb Deutschlands fort, welche den in den Hochalpen liegenden Theil Salzburgs und einen grossen Theil Tirols, besonders im Osten und Norden, auf Rhät, Trias und Schiefer umfasst.

Die geologischen Formationen.

Wenn bisher von geologischen Formationen als ätiologischen Factoren gesprochen wurde, so ist dies nur mit Vorbehalt und mit Bewusstsein der folgenden Einschränkungen geschehen. Eine geologische Karte macht ihre Abtheilungen nach der Entstehung und Altersfolge der



Schichten der Erdrinde, nicht nach der Beschaffenheit und Zusammensetzung der verschiedenen Gesteine und dieselbe Formation kann von einer Menge höchst verschiedener Gesteinsarten aufgebaut sein. Die chemisch-physikalische Natur des Bodens ist aber für unsere Frage das Maassgebende, und so ist es leicht erklärlich, dass ein weites, einer Formation angehöriges Gebiet, wie das den Alpen vorgelagerte Tertiärgebiet, auch ähnliche physikalisch-chemische Zusammensetzung und darum ähnlichen Einfluss auf den Menschen haben kann, aber nicht haben muss, und umgekehrt andere geologische Formationen denselben physikalisch-chemischen Einfluss haben können, wie jenes. Die Tertiärformation der Schweiz ist in petrographischer Beziehung nicht absolut gleichmässig zusammengesetzt; eine relative Gleichmässigkeit zeigt sie nur, wenn man auf die petrographischen Unterabtheilungen zurückgeht, z. B. bunte Nagelfluh oder Sandstein der marinen Molasse u. s. w. Wir haben gesehen, dass die Tertiärbildung der schweizerischen Hochebene namentlich an der östlichen Grenze des Cantons Bern eine Aenderung erfährt, dass sie westlich davon eine marine und östlich eine Seeen- und Flussbildung ist, und es wurde die Möglichkeit ausgesprochen, dass damit vielleicht die Verschiedenheit der Krebshäufigkeit im Osten und Westen dieser Hochebene zusammenhängt. — Die Hauptmasse des diluvialen Bodens der oberbayerischen Hochebene bilden nach Haushofer mächtige Ablagerungen von Geröll und Schutt, theils lose geschichtet, theils zu festen Gesteinsbänken verwachsen, hier und da wechselnd mit Zwischenlagen von feinerem Gries und Sand. Nach oben reichen sie bisweilen unmittelbar bis an die im allgemeinen sehr dürftige Humusdecke; in der Regel lagert zwischen beiden eine mehr oder weniger starke Schichte von Löss.[1] Aber die Gerölle in den Flussgebieten der Isar und des Inns sind verschieden, erstere stammen aus den Oetzthaler und Stubayer Alpen, letztere aus dem Zillerthal und vom Tauernkamm. Möglicher Weise hängt auch dieser Unterschied zusammen mit der Abnahme des Krebses im Innthale, in dem früher beschriebenen Streifen von Miesbach bis Altötting.

Es ist ja bis jetzt nicht bekannt, was der entscheidende Factor im Boden ist. Haviland beschuldigt vor Allem den Thon. Dieser könnte die Krebshäufigkeit im Süden des Schwarzwaldes erklären, wo nach Studer verbreitet Thon, Thonmergel, thoniger Sandstein, namentlich bei Waldshut und Säckingen sich vorfindet. Zur Erklärung der Häufigkeit des Krebses im mittelfränkischem Keupergebiet und in den Alpen Salzburgs und Nordtirols könnte vielleicht auf den grossen Gehalt von Keuper, Rhät und überhaupt verschiedenen Triasbildungen an Thonen und Mergel

[1] In: *München in naturwissenschaftl. Beziehung.* 1877. S. 242.



hingewiesen werden. So führt Toula[1] in Niederösterreich die Lunzer Schichten an, welche von Mergel überlagert werden und die Kössener Schichten, welche zumeist aus dunkeln schieferigen Mergeln bestehen.

Eine weitere Erörterung ähnlicher Verhältnisse dürfte ausser diesen Beispielen um so mehr unterlassen werden können, als zu einer Beurtheilung localer Verhältnisse doch genaue Detailuntersuchung an Ort und Stelle von Seiten eines Geologen nöthig ist. Dagegen seien hier noch kurze Auszüge der Beschreibung der drei am stärksten von Krebs befallenen Bezirke in Schwaben wiedergegeben.[2]

Bezirk Zusmarshausen. (Bd. II, S. 1150). Statt wie sonst im Bereich der schwäbischen Hügelrücken zeigt sich an Stelle der da und dort allerdings breiten Thalflächen längs der Flüsschen die nahezu umrandete östlich-westliche Mulde von Dinkelscherben als Haupterscheinung der südlichen Hälfte seines Geländes, dabei allenthalben breitere Form der Waldrücken. Von Osten zieht sich in's Zusamthal eine moorige Niederung hin, welche im Westen bei Dinkelscherben oder an der Zusam endet. Die Mulde wird, 8 km lang, 4 bis 5 km breit, von beträchtlichen Waldflächen durchsetzt. Die breiten, von vielen kleinen und meist seichten Thälern profilirten Gewölbe weisen ausser den Thonlagen des Ostens auch nagelfluhähnlich gefestigten Schotter auf, so dass auch in Bezug auf Bodenbeschaffenheit unser Bezirk von den benachbarten sich hier merklich unterscheidet. Bezüglich der Bodendecke wird gesagt: Es nimmt grösstentheils, vor allem im Bezirkshauptorte tertiärer thoniger Sand gelber Färbung sowohl die Höhen, als auch die Hänge ein.

Bezirk Wertingen. (S. 1145): Auf dem Höhengebiet wechselt eine lettig-sandige Decke mit Löss und Lösslehm, bei beginnender Neigung aber zeigt sich älterer diluvialer Schotter und dieser ruht überall auf gelbsandigen Lagen der späteren Tertiärzeit. Die Donauebene ist am Fusse der Höhe zunächst mit Löss bedeckt.

Bezirk Friedberg. (Bd. I, S. 271): Die Bodengestalt ist vorherrschend jene des Hügelrückengebietes, nur im Südwesten geht dieses in die ältere Moränenzone über, der Westen gehört zur Schotterebene und geringen Alluvialstreifen am Lech. Das Paarthal ist die einzige Flussfurche im Innern des Bezirkes. Dasselbe hat in Folge des geringen Gefälles des Gewässers viele sumpfige Stellen.

Wie diese Bezirke hochgradige Krebshäufigkeit zeigen, so ist ihre Bodenbeschaffenheit wohl typisch für „Krebsfelder“: geologisch tertiärer Boden, nagelfluhähnlicher Schotter, chemisch Thonboden, physikalisch eine Mulde, seichte wenig Gefälle besitzende Thäler, moorige, sumpfige Stellen.

[1] *Lehrbuch der Geologie.* Wien 1900. S. 254 u. 256.

[2] Götz, *Geographisch-statistisches Handbuch von Bayern.*



Das Wasser und die Bodenfeuchtigkeit.

Typisch und vielleicht das Wichtigste, scheinen auch die letztgenannten Eigenschaften des Bodens, überhaupt der Wasserreichthum zu sein. Es ist auffallend, dass von 83 Bezirken Süddeutschlands, welche ganz oder theilweise auf dem tertiären Gebiete nördlich der Alpen liegen, alle mit Ausnahme von 19, also noch nicht eines Viertels, nach der Gümbel'schen Karte Torfflächen besitzen, ja dass von allen 51 ganz tertiären Bezirken nur bei einem (Memmingen) kein Torfland eingezeichnet ist. Es ist ferner bemerkenswerth, dass auf dieser Karte gerade in Hessen auf dem rechten Rheinufer, das keinen Tertiärboden, aber hohe Krebssterblichkeit hat, bei Bensheim, 3560, Grossgerau 2983, und an der Grenze von Darmstadt 4643, ebenfalls grosse Torfflächen angegeben sind; ebenso in Mittelfranken bei Schwabach 3972, und in der Pfalz in dem Bezirke Kaiserslautern 3073. Die hohe Sterblichkeit in manchen Gegenden Salzburgs und Tirols, namentlich von Kitzbühl 5349, ist vielleicht durch das Vorhandensein von sumpfigen und moorigen Bergwiesen, „Hochfilzen", welche, wie jeder Besucher der Alpen weiss, dort gar nicht selten sind, veranlasst. In der Schweiz, besonders in den Cantonen Luzern bei Wauwyl und Schwyz, bei Rothenthurm, kommen Torfmoore und sumpfige Gegenden häufig vor. Es sind überhaupt wohl weniger die Seeen oder Teiche, als Sümpfe und Moore, welche hier in Betracht kommen und stark durchfeuchteter oder überschwemmt gewesener Geröllboden mit lettigem Bindemittel, welcher in den engen Thälern der Alpen oft, wie alle hochgelegenen Orte durch die directen Sonnenstrahlen und die umgebenden erwärmten Bergwände intensiv erhitzt und dann durch letztere vor Abkühlung geschützt wird.

Da Haviland den Ueberschwemmungen eine ganz besondere Bedeutung zuweist, so versuchte ich auch einen Ueberblick über deren Vorkommen in Bayern zu gewinnen; aber leider ist dieses bis jetzt noch nicht systematisch bearbeitet. So sei von den durchmusterten bisherigen Veröffentlichungen des bayerischen hydrographischen Bureaus wenigstens Folgendes der Vollständigkeit wegen angeführt. Im Jahre 1900 waren die Hochwassermengen am Inn bei Simbach 8·4, bei Rosenheim 11·5, an der Isar bei München 11 Mal so gross als die Niederwassermengen, dagegen bei zwei Flüssen des ungünstigsten Gebietes an der Iller bei Füssen 15·5, an der Salzach bei Laufen 18 Mal so gross. Die Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Wasserstand war in den 10 Jahren 1890 bis 1899 sehr verschieden, aber nicht durchgehends kleiner in Nordbayern, wenn auch im Allgemeinen am grössten in Südbayern, z. B. betrug am Main bei Lichtenfels die Differenz 407 ^{cm}, bei Lohr 648, an der Amper bei dem ungünstigen Dachau 350, am Lech bei Landberg 400.



Die grössten Differenzen finden sich allerdings am Lech bei Lechhausen mit 959, an der Isar bei Bogenhausen mit 992 und an der Donau bei Oberzell mit 1029, doch auch am Rhein bei Speyer beträgt sie 703, am Main bei Wertheim 733; die Verhältnisse sind aber viel zu complicirt, z. B. je nach Uferschutz, Grösse des etwaigen Ueberschwemmungsgebietes, Dauer und Jahreszeit einer Ueberschwemmung u. s. w., als dass man daraus sichere Schlüsse ziehen könnte.

Fehlt somit auch für Süddeutschland eine Beweisführung bezüglich des Einwirkens von Ueberschwemmungen, so giebt es ausser dem bereits berührten Vorkommen von Torfmooren noch weitere zahlreiche Beispiele im Einzelnen, welche für den Einfluss von Bodenfeuchtigkeit und Wasserreichthum, namentlich von moorigem und sumpfigem Boden sprechen.

Von Süddeutschland sei noch aus der Beschreibung von Wunsiedel und Tirschenreuth, der einzigen Bezirke hoher Sterblichkeit im Nordosten Bayerns aus Götz (Bd. II, S. 243ff.) angeführt: Wunsiedel hat Reichthum an Wasserläufen und meist abzugslosen Teichen, bräunliche Moorflächen im Egerthal. Eine mächtige Verwitterungsdecke, abwechselnd zwischen thonigem gröberem Sandboden und lettigem sandigem Lehm lagert auf allen weniger hohen Strichen, letzterer namentlich in den Thälern. Auch auf den Höhen sind neben dem vorherrschenden grobsandigen Boden häufig lettige Lagen vorhanden, welche als moorige Flecken sich bemerkbar machen. — Tirschenreuth: das wellige Zwischengebiet ... ist durch seine in Bayern einzigartige Verbreitung von Teichen ausgezeichnet. Der Boden ist in den Niederungen thonreich, z. Th. lettig, daher sumpfiger Stand des Graswuchses häufig.

Von norddeutschen Beobachtungen sind besonders die in Thüringer Krebsorten gemachten zu erwähnen. Das durch L. Pfeiffer bekannt gewordene Grossobringen[1] hat einen das ganze Dorf durchfliessenden Bach, der mehrfach gestaut ist und vier Teiche, wovon der obere eine reiche Fundgrube von kranken kleinen Wasserthieren sei. In Grabsleben ist der Untergrund mancher Häuser sumpfig und im Dorfe liegen drei Tümpel, zwischen denen sich bachähnliche, sumpfige, schlammige Verbindungen, in welche aus Ställen und Höfen abgeleitet wird, und in deren unmittelbarer Nähe und etwas höher, so dass sie die Strassen nur selten austrocknen lassen. Auch für Luckau hat Behla[2] den Verdacht, dass das schädliche Agens im Wasser steckt und zwar sucht er es in einem schlechtes Wasser führenden Stadtgraben.

Von ausländischen Beobachtungen sei nur auf die von Julliard, Verschontbleiben von Dörfern auf trockenen Plateaus, von Mathieu,

[1] *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1900. S. 529ff.

[2] *Ebenda.* S. 251.



zahlreiche Erkrankungen in Carmarouche, in dessen Nähe ein grosser Sumpf, von Fiessinger, Häufung von Krebsfällen an Wasserläufen in Oyonnax, endlich von D'Arcy-Power, sumpfiger Boden eines sehr heimgesuchten Dorfes hingewiesen.

Theorie von Haviland. Die Verhältnisse von Süddeutschland scheinen im Wesentlichen eine Bestätigung der von Haviland mit grossem Fleisse und vielem Scharfsinn gesammelten Beobachtungen zu geben, deren Einzelheiten mir erst nach Abschluss meiner Untersuchungen bekannt wurden und deren allgemeine Schlüsse ich früher immer sehr zweifelnd angesehen hatte. Sie verdienen hier in den Hauptsätzen angeführt zu werden, zu welchen er auf Grund der englischen Sterbefälle von 1850 bis 1860 schon im Jahre 1868 gekommen war.[1] Sie lauten:

1. Dass die Districte, welche die höchste Sterblichkeit an Krebs haben, unabänderlich vergesellschaftet sind mit jahrzeitlich überflutheten Gebieten, die durchflossen werden oder benachbart sind von voll entwickelten Flüssen, 2. dass geologisch diese Districte charakterisirt sind durch Alluvium und Untergrund von Thonarten jeder Art betreffs Alter und Formation (clays of every variety of age and formation), 3. dass die Districte, welche die niedrigste Krebssterblichkeit haben, auf erhöhtem Boden lägen, wo der Wasserabfluss gut und die physikalischen Formen des Landes die Möglichkeit von Ueberschwemmungen ausschlössen, das Quellgebiet der Flüsse, 4. dass geologisch diese Districte charakterisirt seien durch die ältesten paläozoischen Felsarten, besonders diejenigen der kohlehaltigen Kalksteinperiode, die Lias-, oolithischen und Kreidekalksteine.

Die neuesten Untersuchungen über die Todesfälle von 1881 bis 1890 bestärkten ihn in seinen Ansichten, welche er noch weiter dahin entwickelt:

Kalksteine sind offenbar der Ausbreitung des Krebses hinderlicher, als Thonarten und undurchlässige Felsen. Ausserdem scheint es, dass wo Districte durch diese letzteren Formationen charakterisirt und zu gleicher Zeit Ueberschwemmungen ausgesetzt und mit Wasser durchtränkt sind (water-logged), der schädliche Einfluss der Thone, ob freiliegend oder nur mit Kies oder Sand bedeckt, verstärkt wird, während umgekehrt die üblen Folgen der Ueberschwemmungen sehr verringert, wenn nicht aufgehoben werden durch Untergrund von Kalksteinen, gleichviel ob kohlehaltig, Lias-, Oolithenkalk oder Kreide.

Wenn nun auch Haviland, wie dies in einer noch so dunkeln und Weites umfassenden Frage nicht anders sein kann, damit im Einzelnen wohl einseitige, schiefe und auch unrichtige Behauptungen aufstellt, so in den zu stark betonten geologischen Beziehungen des Bodens als solchen,

[1] *The Practitioner.* 1899. Bd. I. S. 406.



in der zu grossen Verallgemeinerung der Bedeutung der Ueberschwemmungen, des oberen oder unteren Theiles der Flussläufe, bezüglich der Einwirkung der absoluten Höhe, so dürfte er doch im Ganzen wahre Zusammenhänge aufgefunden haben.

Die Gründe, welche gegen seine Aufstellungen vorgebracht wurden, sind hauptsächlich die folgenden:

von Hirsch, dass der Krebs in Norwegen vorzugsweise in den gebirgigen Districten und höheren Elevationen, zum Theil allerdings an den Ufern der Fjorde, am seltensten aber an der Küste vorkommt, und auch in Mexico sollen die Hochplateaus von Carcinom mehr, als die Tiefebenen heimgesucht sein. Dieser Einwand scheint berechtigt, insoweit er sich auf den von Haviland angenommenen Einfluss der absoluten Höhe bezieht (s. oben „Das Quellgebiet der Flüsse"). Wie bei der Cholera dürfte dagegen die relative Höhe nicht ohne Wichtigkeit sein.

Eine Vergleichung der Krebssterblichkeit der hochgelegenen Dörfer des Bezirkes Kaiserslautern während der Jahre 1890 bis 1898 mit den niedrig, zum Theil in engen Thälern gelegenen ergab für erstere die Zahl 360, für letztere 644 auf eine Million Gesammtbevölkerung. Ich gebe diese Zahlen aber angesichts der mangelhaften Leichenschau an einzelnen dieser Orte nur mit Vorbehalt.

Butlin[1]: In gewissen reichbewässerten Gegenden, längs Flüssen, welche zu disponiren scheinen, komme geringe Sterblichkeit vor. Haviland selbst hat oben schon dagegen angeführt, dass dabei der Boden hemmend einwirken könne. Ich möchte beifügen: der Reichthum einer Gegend an Wasser ist nicht allein maassgebend; es kommt jedenfalls auch auf seine zeitliche und örtliche Vertheilung an; er giebt überhaupt dem Boden nur eine Eigenschaft, daneben kann ausser seiner chemischen Zusammensetzung der Reichthum an organischen Bestandtheilen u. s. w. in Betracht kommen und endlich ist der Boden ja im Ganzen nur ein Factor neben anderen, welche die Häufigkeit der Krankheit beeinflussen können. Der weitere Einwand Butlin's, dass der Krebs an den zwei Ufern eines und desselben Flusses verschieden häufig sein könne, wird ebenfalls ohne nähere Angaben hinfällig durch die Beobachtung, dass die zwei Ufer ganz verschiedene Bodenarten haben können, wie der Inn in Tirol, die Donau in Bayern, und dass auch der Wasserreichthum des Bodens auf beiden Ufern ein verschiedener sein kann.

Gegen den Einwand, dass der Krebs in gewissen Städten, welche in krebsarmen Gegenden liegen, häufig sein kann, lässt sich, abgesehen von anderen Einflüssen, die vielfältige Erfahrung anführen, dass der Boden an nahe gelegenen Orten ein durchaus anderer sein kann.

[1] Angeführt von Haviland, *Lancet.* Februar 1888. S. 414.



Williams führt endlich als Gegengrund an, dass auf vielen Inseln ohne Flüsse, die nicht niedrig und Alluvialbildung sind, und auch in trockenen, nie überschwemmten Gegenden hohe Sterblichkeit vorkomme. Es ist merkwürdig, dass in der Medicin immer wieder dieselben Trugschlüsse sich einfinden. Die ganze Behandlung der Frage und namentlich die letzte Einwendung erinnert an die Verhandlungen über die Aetiologie von Intermittens und Cholera. Wie Haviland in den Fehler von Fourcault, Eckstein u. A. betreffs der Cholera verfällt, dem geologischen Bau an sich zu grosse Bedeutung zuzuschreiben, so wurde auch damals jener Gegengrund erhoben, bis nachgewiesen wurde, dass anscheinend trocken und hoch gelegene Gegenden doch eine starke Befeuchtung des Bodens mit Grundwasser haben können, dass ein Ort scheinbar auf Felsen, in Wahrheit auf einer Lehmschichte mit vielem Grundwasser liegen kann (Pettenkofer).

Der einzige etwas gewichtige Einwand gegen die Annahme des Einflusses des Bodens dürfte meines Erachtens in dem Mangel von Beobachtungen von nachweisbaren Erfolgen sanitärer Verbesserungen, namentlich der Canalisation liegen. Farr führt an, dass in 13 ausgewählten englischen Districten in Folge sanitärer Verbesserungen die Sterblichkeit an allen Ursachen herabgegangen sei, an Krebs habe sie aber zugenommen. Farr giebt jedoch keine näheren Angaben.[1] Die thatsächliche Mehrung zugegeben, welche übrigens auch von anderen Ursachen abhängen kann, würde dies beweisen, dass wir mit der Canalisation nicht diejenigen Eigenschaften und Stellen des Bodens bessern, auf welche es bei der Krebsentstehung ankommt. Wir wirken durch die Canalisation und Abfuhr auf die Reinigung des Bodens von organischen Stoffen und auf Verminderung und Regulirung seines Wassergehaltes und beides erfolgt vielleicht nicht an den entscheidenden Stellen, vielleicht wäre auch das Vorhandensein organischer Stoffe im Boden für die Aetiologie des Krebses nicht so wichtig, wie für die anderer Krankheiten; es wäre denkbar, dass besonders die physikalisch-chemische Beschaffenheit der unorganischen Bestandtheile des Bodens maassgebend seien und diese ändern wir durch jene sanitären Arbeiten nicht.

Ich habe nur eine und dazu ältere Angabe gefunden, welche zu Gunsten der Bodentheorie in dieser Hinsicht spricht; es ist die Erfahrung in Dulverton, einem kleinen Orte, welcher ursprünglich gesund gelegen und mit reichlichem gesunden Wasser versehen, durch fehlerhafte Bauanlagen, mangelhafte Canalisation und Abfuhr der Excremente zu einem Herde regelmässig wiederkehrender Epidemieen geworden ist und eine

[1] *Lancet.* 1888. S. 365.

ausserordentliche Zunahme der Krebsfälle zeigte.[1] Leider fehlen neuere Angaben.

Das Trinkwasser. — Eine Erklärung, warum auch eine gute Canalisation eines Ortes für die Krebshäufigkeit ohne Belang oder wenigstens ohne sofortige Einwirkung sein könne, wäre gegeben, wenn die Annahme der Schädlichkeit von manchen Trinkwässern begründet wäre. Zuerst die französische Sammelforschung aus den Departements der Ardennen und der Champagne hat auf das endemische Vorkommen von Krebs in Orten mit sumpfigem Trinkwasser aufmerksam gemacht; dann folgten Beobachtungen in der Normandie. So hatte das von Arnaudet angeschuldigte Trink- und Brauchwasser in Cormeilles sumpfige Beschaffenheit; ebenso sah er in einem Weiler das bei Regen sich trübende Wasser eines Schöpfbrunnens als Krankheitsursache an. Sorel betrachtet die Benutzung sumpfigen Wassers in mehreren befallenen Ortschaften auch als solche und in der Umgebung von Bourgthéroulde, welche stark befallen sei, gebrauche man ausschliesslich Teichwasser, in der wenig befallenen Stadt Cisternenwasser.[1] Gueillot sagt: es giebt stark befallene, eng umschriebene Oertlichkeiten, welche meist mit dem Vorhandensein schlechten Trinkwassers zusammenfallen. Von deutschen Angaben ist nur die über das thüringer Dorf Meuselbach anzuführen, über welches Dr. Wiesel sagt: Auffallend gehäuft scheinen mir die Fälle in einer bestimmten Ortslage zu sein, welche ihr Wasser von einem bestimmten Brunnen entnimmt. Ueberhaupt scheint mir die Wasserversorgung des Ortes theilweise von Einfluss auf das Auftreten der Krankheit zu sein.[2]

Art des Einflusses des Bodens. Wenn die Beschaffenheit des Bodens, wie es wahrscheinlich ist, einen Einfluss auf die Häufigkeit des Krebses ausübt, so fragt es sich nun, wie erfolgt dieser Einfluss? Ein Einfluss auf die ganze Constitution wäre denkbar und wäre eine Erklärung für diejenigen, welche die Gewebsstörung nicht in einer primären örtlichen Erkrankung, sondern zunächst in einer Störung der Constitution suchen. Ein geistvoller Vertreter dieser Theorie ist Williams, welcher in seiner originellen Arbeit: General pathology of cancer[3] von der wunderbaren Reproductionskraft der einzelnen Zelle, bis zur Bildung der grössten Neubildung ausgeht. Der hemmende Einfluss des Organismus halte in gesunden Tagen diese Zellkraft zurück. Werde dieser Einfluss aber geändert oder falle er weg, so werde die potentielle Zellkraft actuell und bewirke ein uneingeschränktes Wachsthum. Nicht im Greisenalter, sondern

---

[1] Referat in Schmidt's *Jahrb.* Bd. CLXXXVI. S. 76.

[2] Schuchardt, *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1893.

[3] *Twentieth Century of practical medicine.* Bd. XVII. p. 187—396.



nur in der Zeit nach der Höhe des Lebens entwickle sich ganz besonders häufig die Krankheit. (Dies ist nicht richtig; der Krebs nimmt vielmehr mit der Höhe des Alters relativ immer mehr zu; höchstens für das Alter über 80 Jahren stimmt dies vielleicht nicht mehr.) Lange fortgesetzte Beobachtung von Krebskranken in den ersten Stadien der Krankheit haben ihn vielmehr überzeugt, dass die meisten Befallenen breite, kräftige, wohlgenährte, blühende Personen seien, die anscheinend von Gesundheit und Lebenskraft strotzen. „M. and Mrs. John Bull, as so frequently depicted in the pages of Punch, are the physical types of the majority of cancer patients. Such types are indicative of general hypernutrition.“ Die übertriebene Ernährung wirke wahrscheinlich nur langsam und nach mehreren Generationen. Während des letzten Jahrhunderts habe der Wohlstand Englands sich mehr als verdoppelt, die Armuth sich um die Hälfte vermindert; die Verbrechen haben abgenommen, die sanitären Verhältnisse sich sehr verbessert, die Sterblichkeit an zymotischen, tuberculösen und anderen Krankheiten ist merklich kleiner geworden, der Arbeitslohn gestiegen, während die Preise der meisten Bedürfnisse bis zu einem ausserordentlichen Maasse gefallen sind. Die Masse des Volkes ist besser bezahlt, hat bessere Wohnungen und bessere Nahrung, als jemals in früheren Zeiten. Die Sterblichkeit an Krebs hat sich mehr als vervierfacht. Der einzige Theil des Vereinigten Königreiches, wo die Krebssterblichkeit keine so ausgesprochene Vermehrung erfahren hat, ist Irland, welches gerade allein der Theil ist, in dem der materielle Fortschritt mangelhaft gewesen ist.

Ich habe diese Ansicht vollständiger angeführt, weil ich später bei den Erfahrungen in Gefängnissen darauf zurückkommen werde. Zunächst möchte ich nur bemerken, dass bei dieser Auffassung der Constitution als Ausgang der Krankheit nicht nur für den Einfluss der verschiedenen Ernährungs- und Lebensweise, sondern auch dem Einflusse verschiedenen Bodens für die Förderung der Krankheit Raum bliebe.

Anders verhält es sich aber für diejenigen, welche annehmen, dass die Krankheit ihren primären Ursprung in einer abnormen Zelle oder Zellgruppe habe. Wie könnte man sich vorstellen, dass der Boden, sei es durch Feuchtigkeit, sei es durch das Trinkwasser oder Etwas sonst chemisch oder physikalisch auf jene Zelle oder Zellgruppe einwirke, während der übrige Organismus gesund bliebe? Erscheint ein derartiger Einfluss des Bodens unwahrscheinlich, wenn wir die Verschiedenheit der Sterblichkeit von Ländern und Bezirken betrachten, so wird er noch viel unwahrscheinlicher, wenn wir auf örtlich begrenztere Vorkommnisse übergehen, auf endemisches Vorkommen des Krebses in einzelnen Ortschaften, ja in einzelnen Häusern.



Locale Endemieen.

Es kann davon abgesehen werden, solche theilweise schon länger bekannte, stark befallene Orte zusammenzustellen; es ist dies schon von französischen Aerzten, dann vor Allem von Schuchardt[1] und Behla geschehen. Es seien nur bezüglich Deutschlands Grossobringen bei Weimar, Rehburg am Steinhuder Meer, Grabsleben, Ohrdruf, Scheuerfeld, Meuselbach und einzelne Theile von Eisenach genannt. Auch unsere bayerische Tabelle zeigt verschiedene kleine Städte mit sehr hoher Sterblichkeit wie Neuburg mit 1866, Landsberg mit 2011, Donauwörth mit 2106 auf die Gesammtbevölkerung, während Grossobringen, welches bisher als das in Deutschland am Stärksten befallene Dorf bekannt sein dürfte, 2666 hat. Dagegen muss hier auf das merkwürdige Vorkommen des Krebses in Luckau, Niederlausitz, dessen Kenntniss wir Behla[2] verdanken, näher eingegangen werden.

Luckau hat 5000 Einwohner, davon die eigentliche Stadt 3000, die westliche Sandower und die östliche Kalauer Vorstadt je 1000 Einwohner. Die Wohnungen sind im Durchschnitt feucht, der Schwamm ziemlich häufig. Die Kalauer Vorstadt, sowie die mittlere Rundstadt haben feuchten Untergrund; die Sandower Vorstadt ist trockener. Während der Zeit von 1878 bis 1899 kamen im Ganzen in Luckau 153 Krebstodesfälle vor, davon aber nur 8 in der trockener gelegenen Sandower Vorstadt, hingegen 64 in der Rundstadt und gar 81 in der Kalauer Vorstadt. Es kommen mithin auf 1 Million Lebender der Gesammtbevölkerung in der Sandower Vorstadt jährlich 364, in der Rundstadt 970, in der Kalauer Vorstadt aber 3682 Krebstodesfälle. In der Kalauer Vorstadt ist also der Krebs 10 Mal häufiger, als in der Sandower Vorstadt. Von einer Rassenverschiedenheit der Leute, welche in dem einen oder anderen Stadttheile wohnen, ist Nichts bekannt. Wenn man nun die Erklärung der auffallenden Erscheinung in der Erblichkeit suchen und sagen würde: die Erkrankungen sind so häufig in der Kalauer Vorstadt, weil dort von zahlreich erkrankten Eltern auch zahlreiche disponirte Kinder geboren werden, so kann auch diese Betrachtung das Missverhältniss für die Gegenwart nur zum kleinen Theil erklären, noch weniger für die Vergangenheit den Grund angeben, warum denn die Vorfahren jener soviel häufiger erkrankten, als andere Leute. Ausserdem müsste in Betracht gezogen werden, dass es gewiss nicht wahrscheinlich ist, dass die Leute in der Kalauer Vorstadt nur unter sich heirathen und vor Allem keinen Zu- und

[1] *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1893.

[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXIV. S. 829. — *Zeitschrift f. Medicinalbeamte.* 1900.



Abzug aus den übrigen Stadttheilen erfahren. Die Angaben über die Erblichkeit des Krebses schwanken bekanntlich ausserordentlich; Behla nimmt nach einem Durchschnitt der Berechnungen vieler Aerzte 10 Proc. an. Die höchsten Angaben bleiben unter 20 Procent, nur Rébulet rechnet noch mehr, nämlich für die Umgebung von Bourgthéroulde (Eure), wo die unter sich heirathende Bevölkerung ausnehmend stark befallen ist, 28 Procent. Dies ist übrigens auch die Procentzahl, welche Williams[1] für Kinder angiebt, deren beide Eltern an Krebs gestorben sind. Wenn wir somit diese Zahl und, um ganz vorsichtig zu sein, auch noch das abziehen, was die Wahrscheinlichkeitsrechnung den mittleren Fehler nennt, im vorliegenden Falle von 81 Todesfällen 9 als möglichen Fehler abziehen, so haben wir wohl alles ausgeschieden, was auf innere Ursachen, die Constitution im weitesten Sinne bezogen werden kann und es bleiben uns nur noch Ursachen, welche in der Aussenwelt gesucht werden müssen.

Was kann nun von äusseren Ursachen in der einen Vorstadt über sechs Mal mehr Krebstodesfälle machen, als in der anderen? Wärme, Feuchtigkeit, Sonnenbestrahlung u. s. w. werden wohl im Allgemeinen in beiden ziemlich gleich sein; es ist als Ursache für eine so streng örtlich begrenzte Wirkung überhaupt nicht wohl etwas allgemein Verbreitetes oder Bewegliches, sondern nur etwas Feststehendes denkbar. Das ist Boden und Haus. Da muss man doch die frühere Frage wiederholen: wie könnte man sich vorstellen, dass diese durch chemische oder physikalische Einwirkung, sei es direct, etwa durch Feuchtigkeit, veränderte Zusammensetzung der Luft, oder indirect, etwa durch Wasser, Nahrungsmittel jene auffallende Häufung des Krebses bei ihren Bewohnern hervorbrächten? Hier führt doch jede Ueberlegung zum Postulat eines Parasiten, welcher die Krankheit verursacht und dessen Annahme alle die vorgeführten örtlichen Verschiedenheiten erklären würde.

Wenn man einmal mit Consequenz nach dem Vorkommen solcher örtlich enge umgrenzter Endemieen und nach „Krebshäusern“ sucht, wird man voraussichtlich bald eine grössere Anzahl finden. Auch darin sind Franzosen und Engländer uns vorangegangen; es seien nur Gueillot, Mathieu, Arnaudet, Mollière, Webb, Lloyd, Shattock, Scott, Jones, D'Arcy Power, dann Roth, Jacobi, Behla genannt.

In meinem früheren Wohnorte Kaiserslautern habe ich auf Grund der Leichenschauscheine der 11 Jahre 1890 bis 1900 die Vertheilung der Krebstodesfälle untersucht. Die Leichenschau wird dort, abgesehen von Verhinderungsfällen, nur von Aerzten ausgeübt und die behandelnden Aerzte theilen schriftlich die Diagnose mit. Die Stadt hatte 1890 37000,

[1] A. a. O. S. 268.



10 Jahre später 48000 Einwohner und zwar zum grossen Theile stark fluctuirende Arbeiterbevölkerung. Trotzdem fanden sich nicht nur Unterschiede der Krebshäufigkeit in den einzelnen der fünf Quartiere (eines, das hauptsächlich auf sumpfigem Terrain grösstentheils neu erbaut ist, hatte $^1/_5$ Todesfälle mehr, als ein anderes, besser gelegenes und längst bebautes), sondern auch Häufungen der Todesfälle in einzelnen Strassen und Strassentheilen, so in drei auf einander stossenden Strassen. Ich lege keine Bedeutung dem Umstande bei, dass von 389 beobachteten Fällen 40 Fälle gedoppelt in 20 Häusern, 3 gemeinsam in 1 Hause vorkamen, während es in der Beobachtungszeit durchschnittlich etwa 3334 Häuser gab. So sehr dieses Verhältniss zuerst auffällt, so lehrt doch eine Berechnung, dass dieses Zusammentreffen noch in den Bereich der Wahrscheinlichkeit fällt. Auch auf die grössere Häufigkeit in einzelnen Strassen lege ich keinen besonderen Werth, weil die Zahl der Bewohner der einzelnen Strassen nicht bekannt ist und man sie nur annähernd nach der Zahl der bewohnten Häuser schätzen kann. Dagegen ist es auffallend, dass in manchen Strassen die Krebstodesfälle sich in nahe liegenden Häusern häufen. So sind in einer längeren Strasse, welche 1896 78 bewohnte Häuser hatte, in den 11 Jahren 18 Krebstodesfälle bekannt geworden, also auf 4·3 Häuser 1 Fall, während in der ganzen Stadt erst auf nahezu 8·6 Häuser einer kommt. Von diesen 18 Todesfällen trafen aber 10, also über die Hälfte, auf die 9 neben oder gegenüber liegenden Häuser Nr. 4, 6, 8, 10 einer- und 5 (2 Fälle), 9, 11, 13 und 17 andererseits. Einen besonderen Grund für die Häufung in diesen Häusern wüsste ich nach den äusseren und auch den mir theilweise bekannten inneren Verhältnissen nicht; nur liegen sie, wie auch einige andere Häusergruppen mit gehäuften Todesfällen, in der Nähe des früheren Stadtgrabens. Ich möchte von jenen Untersuchungen, welche ich leider nicht zu Ende führen konnte, noch anführen, dass ein anscheinend besonders günstig höher auf Felsboden gelegenes neuerbautes Fünftel wohl die zweitgeringste Sterblichkeit aufweist, aber auch an mehreren Stellen Häufungen von Todesfällen zeigt, so dass man für diese ebenfalls locale Ursachen annehmen möchte. Möglicher Weise könnten sie in Spalten, welche im dortigen Felsboden häufig sind, liegen, möglicher Weise in der Verunreinigung des Bodens durch zahlreiche Schweineställe. Es wird unseren Nachkommen nicht nur sehr unhygienisch, sondern auch sehr unlogisch erscheinen, dass man in einer Stadt, welche Millionen für Reinigung des Bodens durch Canalisation und Abfuhr ausgiebt, diesen Boden wieder durch ungezählte Hausthiere, seien es Schweine oder seien es, wie in unseren reinlichsten Städten, Tausende ganz entbehrlicher Hunde, verunreinigen lässt.



In Fällen, in welchen sich Krebserkrankungen in einer Häusergruppe oder gar in einzelnen Häusern häufen, könnte allerdings die Erblichkeit, dann aber auch die Contagion in Frage kommen. Aus den Leichenschauscheinen des Bezirkes Kaiserslautern fand ich folgenden Fall. Ein älterer Mann aus X. starb 1891 an Carcinoma recti in einem mehrere Stunden von dort entfernten Orte Y., wo er, wohl mit Unterbrechungen, 2 bis 3 Jahre vor seinem Tode bei seinem Schwiegersohne gewohnt hatte, $3^1/_2$ Jahre später der vor der Ehe nicht mit ihm verwandt gewesene Schwiegersohn in demselben Hause an C. hepatis nach angeblich 5 Monate langer Krankheit. Leider fehlen Anhaltspunkte, um zu entscheiden, ob der Schwiegervater die Krankheit sich in X. oder Y. zugezogen hat.

Beobachtungen über die Contagiosität sind in der Litteratur schon sehr zahlreich. Es sei hier auf die Zusammenstellung von Schuchardt[1] und die der Redaction der Cancer-Number[2] verwiesen. Wäre die Annahme der Contagiosität besser und nicht etwa nur für Ausnahmefälle begründet, so läge es nahe, an sie zur Erklärung der Zunahme des Krebses in der Neuzeit und des Umstandes zu denken, dass die Häufigkeit des Krebses in den französischen Städten und nach Laspeyres in allen Städten entsprechend deren Grösse zunimmt, denn wie überhaupt, hat besonders hier der Verkehr ungeheuer zugenommen.

Endlich wären bei anscheinenden Hausepidemieen die Sätze der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu berücksichtigen, wie in dem obigen Beispiele von Doppelfällen in Kaiserslautern. Schon Lubarsch hat darauf aufmerksam gemacht, allerdings in dem von Behla[3] angeführten Ausspruch sich geirrt, da er in dem angenommenen Beispiel nicht das Verhältniss von 1:200, sondern 1:10000 erhalten musste.

Zeitliche Schwankungen.

Kaum weniger bedeutungsvoll, als der Nachweis örtlicher Endemieen wäre der Nachweis von zeitlichen Schwankungen, denn etwaige ausgesprochene Schwankungen innerhalb kurzer Zeiträume sprechen nicht für Entstehung einer Krankheit aus alleinigen inneren Ursachen, namentlich Constitutionsanomalieen. So herrscht die Tuberculose pandemisch in Europa, aber graphisch betrachtet, erheben sich auf dem breiten Rücken der Curve ihrer Todesfälle Erhebungen, bezw. Senkungen, hervorgerufen durch Aenderung der Krankheitskeime oder der Resistenz der Menschen. Eine Schwächung der letzteren tritt z. B. nach Influenzaepidemieen ein, sie vermehrt die Zahl der Todesfälle an Tuberculose in den nächst-

[1] *Correspondenzblatt der Thüringer Aerzte.* 1899. S. 275 ff.
[2] *The Practitioner.* April 1899.
[3] *Zeitschrift für Medicinalbeamte.* 1900.



folgenden Monaten um ein Beträchtliches und zwar für ganze Länder. Aehnlich könnte es sich beim Krebs verhalten. Zeitliche Schwankungen der Häufigkeit, die durch locale Epidemieen neben der ununterbrochen vorhandenen Endemie erzeugt werden, werden aber hier wie dort nicht leicht überzeugend nachzuweisen sein. Nehmen wir grosse Zahlen, so werden die localen Schwankungen verwischt, nehmen wir kleine, so werden sie wenig Beweiskraft haben, weil Ungenauigkeit oder Zufall zu viel mitspielen können. Nur eine Reihe von in gleichem Sinne zu deutenden Beobachtungen könnte Beachtung verdienen.

Nun findet man aber in den Sterbeziffern einzelner Bezirke oder Städte in Bayern auffallende Hebungen und Senkungen, welche zum Theil sicher von fehlerhafter Eintragung oder vom Zufall herrühren mögen, zum Theil aber doch die Annahme von zeitlichen Häufungen der Krankheit nahe legen. So findet man in den einzelnen Jahren von 1890 bis 1899 Krebstodesfälle:

in der Stadt Straubing	4,	6,	0,	0,	18,	8,	4,	10,	10,	22,
„ „ „ Nördlingen	4,	5,	1,	7,	8,	23,	14,	17,	15,	15,
im Bezirk Neustadt a. H.	50,	62,	64,	49,	68,	64,	76,	66,	77,	62,
„ „ Naila	0,	1,	0,	12,	22,	12,	14,	22,	27,	16,
„ „ Ebern	12,	12,	13,	2,	14,	1,	12,	12,	18,	10,
„ „ Neuburg a. D.	25,	27,	27,	35,	48,	38,	27,	38,	34,	49.

Solcher Beispiele liessen sich noch zahlreiche beibringen und dabei habe ich gerade extreme Fälle weggelassen, welche wie die Reihen vom Bezirk Hersbruck, Bamberg II, Cham, Straubing Land, Kötzting, Pfaffenhofen u. s. w. Zweifel an ihrer Richtigkeit erwecken.

Jedoch selbst in grossen Städten, bei geregelter allgemeiner Leichenschau stösst man auf Aehnliches. Ich führe nur die Verhältnisszahlen von Berlin, wie sie im Comité für Krebsforschung bekannt gegeben wurden [1], an. Sie betrugen von 1876 bis 1895 auf 1 Million Gesammtbevölkerung bei den

Männern **657**, **992**, 963, **861**, **1194**, **982**, 1031, 1025, 1237, 1170, 1157, 1259, 1331, **1264**, 1423, 1537.

Weibern **1126**, 1315, 1488, 1467, **1579**, **1400**, **1664**, 1648, 1684, **1719**, **1618**, **1553**, 1613, 1642, 1829, 1775,

ferner der Stadt Genf von 1894 bis 1996 [2]: 1563, 1955, 1514.

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 9. Mai 1901.

[2] Nencki, a. a. O. S. 352.

Denjenigen, der diesen Reihen keinen Werth beilegt, möchte ich endlich auf die Mittheilung L. Pfeiffer's[1] aufmerksam machen, dass die Dörfer Grossobringen und Grabsdorf mit früher gehäufter Carcinomfrequenz sich bei der Zählung am 15. October 1900 als carcinomfrei erwiesen haben. In Grossobringen waren unter 600 Einwohnern von 1882 bis 1894 16 Todesfälle an Krebs vorgekommen, was jährlich 1·2 Todesfälle und auf 1 Million Gesammtbevölkerung 2666 ausmachte. „Seit 1894 ist es nun auffallend stille geworden mit der Mittheilung von Carcinomfällen aus Grossobringen. Bei der Zählung ist kein Fall vorhanden gewesen, mit Ausnahme eines Mannes, dem vor 8 Jahren ein sarcomatöser Hoden exstirpirt worden war."

Nach dem Gesagten wird man die Wahrscheinlichkeit von zeitlichen Schwankungen der Häufigkeit des Krebses zugeben.

Ist Krebs eine parasitäre Krankheit?

Die erörterten Beobachtungen über die örtliche Vertheilung des Krebses haben es wahrscheinlich gemacht, dass der Boden einen Einfluss auf seine Entstehung ausübt. Dieser Einfluss könnte sich nicht wohl anders erklären, als durch das Mittelglied lebender Keime und diese Annahme wird durch das wahrscheinliche Vorkommen zeitlicher Schwankungen unterstützt. Chirurgen, welche sich mit der Aetiologie des Krebses beschäftigt haben, sind auf klinischem Wege schon längere Zeit zu der Annahme von Parasiten gelangt. So hat Czerny[2] die Gründe dafür und ausführliche Anschauungen über die Natur der Erreger veröffentlicht und dabei die Analogie mit Erscheinungen bei Eitererregern, Tuberkelbacillen u. s. w. so weit geführt, dass er bei Geschwülsten traumatischen Ursprunges schon vorheriges Vorhandensein des Erregers im Blute oder Körper voraussetzt.

Wenn auch nicht strenge zu der vorgesteckten Aufgabe gehörig, seien doch noch kurz folgende klinische Erfahrungen beigefügt. Czerny nimmt für Krebserkrankungen nach vorausgegangenem Ekzem, Katarrhen, Geschwüren eine local erworbene Disposition an. Liegt es hier nicht viel näher, örtliche Eingangspforten in dem in seinem Zusammenhange getrennten Gewebe anzunehmen? Dasselbe liegt aber auch nahe bei so vielen bekannten Veranlassungen des Krebses, die man auf „Reizungen" zurückführt; ich nenne nur Psoriasis der Zunge mit Rhagadenbildung, Zungenverletzung durch Zahnkanten oder Biss, Colonkrebs bei Anwesenheit von Knochensplittern im Darm (Haslam), schwielige Verdickungen mit

[1] *Correspondenzblatt.* 1900. S. 554 u. 562.
[2] *Beiträge zur klinischen Chirurgie.* Bd. XXV. S. 243.



Abschilferungen der Haut bei Seeleuten, Peniscarcinom bei Phimose, Blasenkrebs bei Steinen, Brustkrebs nach Entzündungen, Gallenblasenkrebs bei Gallensteinen, offene Narben. Schon Trendelenburg und Eschweiler wiesen auf die Hautdefecte als Ursache des Krebses bei Lupus hin. Noch bestimmter sind die Aussagen von Würz[1]: „Alle diese Fälle weisen mit zwingender Gewalt auf die Annahme eines Infectionserregers hin, der in die Wunde eindrang, die Heilung verhinderte und die allmähliche Carcinomumwandlung der verletzten Haut bewirkte."

Ich streife nur die wohlbegründete Lehre von Wissiljeff[2] von den drei Formen des Krebses, welche ganz an die der Tuberculose erinnern und zum Theil durch verschiedene Virulenz erklärt werden können, 1. eine acute miliare Form, 2. eine chronische örtlich beschränkte und fieberlose, 3. eine subacute Form. Auch Williams trennt acute und chronische Formen und spricht von Mastitis carcinomatosa. Selbst er muss bei Anführung eines Recidivs in situ, 30 Jahre nach der Operation (Verneuil) gestehen: Solche Fälle illustriren die ausserordentliche Verschiedenheit der relativen Bösartigkeit zwischen Krebsen derselben, morphologisch nicht trennbaren Art, an demselben Orte und anscheinend unter gleichen Bedingungen.

Bei 341 Todesfällen der Stadt Kaiserslautern wurde die Zeitdauer der Krankheit bei 80 unter drei Monaten, bei 162 von $^1/_4$ bis 1 Jahr angegeben. Die acutesten Fälle, welche in wenigen Wochen zum Tode führen, machen doch ganz den Eindruck einer Infectionskrankheit.

Ich möchte nur noch auf eine Erfahrung hinweisen, welche meines Wissens noch nicht in diesem Zusammenhange besprochen wurde. Schon mehrfach wurden Fälle von spontaner Rückbildung unvollständig operirter Neubildungen mitgetheilt, so von Sick[3] der Fall eines nicht vollständig operirten Riesenzellensarcoms, das später spontan heilte. Blatteis[4] berichtet von 21 Lippencarcinomen, bei denen vorhandene Drüsenschwellungen nach der Operation theilweise oder vollständig zurückgingen. Merkel[5] berichtet von vollständiger Rückbildung von Sarcommetastasen im Mesenterium und Douglas, bis zu Eigrösse, nach unvollständiger Operation. Wie oft hat der Operateur nicht die Gewissheit, alles Krankhafte entfernt zu haben, sondern begründete Furcht des Gegentheils und doch tritt Heilung ein. Erinnern diese Fälle nicht an die gerade zur Zeit wieder erörterte Heilung der Pyämie durch Amputation

[1] Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. S. 569.

[2] Schmidt's *Jahrb.* 1896. Bd. CCL. S. 43.

[3] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 278.

[4] Virchow's *Jahresbericht.* 1893. S. 371.

[5] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 1228.



eines Gliedes, wo ja auch nur die Hauptmasse der Eitererreger entfernt, die im übrigen Körper vertheilten aber durch dessen Schutzkräfte überwunden werden? Gewiss wäre die Erklärung schwieriger bei Herleitung des Krebses aus einer excessiven Zellkraft, denn für diese ist die Menge der wuchernden Zellen nicht maassgebend, der Tumor entwickelt sich ja aus den kleinsten Anfängen, während bei Infectionserregern die Menge erfahrungsgemäss sehr wichtig ist und auch bei der Theorie von Cohnheim ist nicht Menge und Virulenz, sondern der Raum für die Pathogenese entscheidend.

In letzter Linie wird freilich die pathologische Anatomie und „Bakteriologie“ — es handelt sich eher um thierische Keime — über die parasitäre Natur des Krebses entscheiden, aber durch das bisher negative Ergebniss wird sie um so weniger überzeugen, je mehr sie auf Gegengründe anderer Art stösst; wir wären sonst gezwungen, Syphilis, Masern, Pocken, Hundswuth als nicht parasitäre Krankheiten aufzufassen, obwohl heutzutage Niemand daran zweifelt, dass sie parasitäre sind.

Zwei Einwände werden vor Allem von den Histologen gegen die parasitäre Natur des Krebses gemacht.

Baumgarten[1] benützt die vielfache Erfahrung, dass gutartige Geschwülste bösartig werden können und sagt: Wenn für den Krebs Mikroorganismen als Ursache vorhanden seien, dann würden sie auch jene gutartigen Geschwulstbildungen bedingen, aus denen der Krebs gelegentlich in continuirlichem Uebergang entsteht und Beneke hält diesen Punkt für einen der schlagendsten in der Beweisführung gegen die parasitäre Krebstheorie. Das heisst doch das Bestrittene selbst, den „continuirlichen Uebergang“ als Beweis des Bestrittenen anführen. Beneke fährt allerdings so fort: Was giebt es denn schliesslich für Unterschiede zwischen der gutartigen und bösartigen Geschwulst, die nicht am natürlichsten auf quantitative Verhältnisse der Zellenerkrankung zurückzuführen wären; wer aber hätte bisher versucht, ein Lipom, ein Myom, ein Adenom aus parasitären Einflüssen zu erklären? — Gewiss, Ribbert[2] hebt hervor, dass er irgend welche anatomische Veränderungen der Krebszellen, die diese von normalen Epithelien unterschieden, bezw. ihnen den Charakter der Anaplasie aufdrückten, nicht kenne. Sie unterscheiden sich morphologisch auch nicht von den Zellen der gutartigen Geschwulst; aber das Wesen der bösartigen Geschwulst: die schrankenlose Wucherung, die Metastasenbildung, die Intoxication des ganzen Organismus, setzt doch eine qualitative Aenderung voraus und eine qualitative Aenderung wird

[1] Beneke, Schmidt's *Jahrb.* Bd. CCXXXIV. S. 99.
[2] Virchow's *Archiv.* 1895. Bd. CXCI. 3.



man gerade nie durch eine quantitative erklären können. Die gutartige Geschwulst wird bösartig nicht durch continuirlichen Uebergang, sondern durch das Hinzutreten eines bisher fehlenden *X*.

Ein zweiter, gewichtigerer Einwand gegen die parasitäre Natur des Krebses dürfte der folgende sein, dass bei Krebsmetastasen nicht Epithelien verschiedener Art ergriffen werden, sondern sich eine Geschwulst des verschleppten ursprünglich ergriffenen Epithels entwickelt, also bei Metastase eines Brustkrebses in der Leber nicht Leberkrebs, sondern ein Tumor typischen Brustkrebses. Ja nach Waldeyer werde bei Krebsknoten, die von unten her an einer der Ursprungsstelle ferner gelegenen Stelle an das Epithel herantreten, dies immer einfach zur Seite geschoben, niemals selbst zur Carcinombildung angeregt, wie dies bei infectiöser Ursache erwartet werden müsse.

Es ist dies ein ernster, immerhin nur negativer Gegengrund, dessen Richtigkeit übrigens neuestens von Ritter bestritten wird.[1] Doch die ihm zu Grunde liegende Beobachtung liesse sich vielleicht folgendermaassen erklären. Nehmen wir einen Parasiten als Erreger des Krebses an, so müssen wir auch annehmen, dass er, wie die grosse Zahl jederzeit vorhandener Krebskranker beweist, immer vorhanden ist, also auch vor dem 30. Jahre oft mit jedem Menschen in Berührung kommt. Wenn trotzdem der Mensch in der Regel erst nach dem 30. Lebensjahre dem Krebse verfällt, so ist dies ein Beweis, dass die Infection nicht leicht eintritt, dass sie wahrscheinlich nur bei einer bestimmten geringen Resistenz erfolgt und Frank Payne[2] hat schon darauf hingewiesen, dass der Krebs gegenüber Syphilis und Tuberculose die Eigenthümlichkeit hat, nur in einer besonderen Art von Gewebe — Oberflächen- oder Drüsenepithel — zu beginnen. Behla[3] ist ferner der Ansicht, dass die natürliche Infection des Menschen wahrscheinlich mit einem anderen Entwickelungsstadium vollster Virulenz vor sich gehe, als dem, was wir in der entwickelten Krankheit vor uns haben, daher die negativen Impfversuche. Es wäre darum denkbar, dass als Nährboden des Parasiten nur der zuerst ergriffene tauglich ist, dass der verschleppte Parasit auch nur in dem mitverschleppten Epithel weiter lebt und nur dieses weiter wuchern lässt.

Wenn Ribbert[4] neuerdings jenen Einwand macht, so kann er sich offenbar trotzdem den Gründen für Mitwirkung eines Parasiten nicht verschliessen, denn er fügt bei: dagegen kann man eine Parasitenwirkung sehr wohl annehmen für die initialen, entzündlichen Processe im Binde-

[1] *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1901. S. 161 ff.
[2] *Lancet.* 1898. T. II. p. 765.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVII. S. 324.
[4] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 47.

28*



gewebe, durch welche Epithelien aus ihrem ursprünglichen Zusammenhang getrennt werden und damit den Anstoss zur Neubildung geben. Das käme für die Aetiologie auf dasselbe hinaus, was die Anhänger des Parasitismus annehmen.

Mit der Annahme eines Parasiten als Erreger des Krebses soll aber nicht die ganze Entstehungsweise erklärt werden. Der nachgewiesene Einfluss der Erblichkeit, der sich ja sogar auf ein bestimmtes Organ erstrecken kann, wie in der Familie Napoleons auf die Leber, überhaupt der Einfluss der Constitution soll im Geringsten nicht geleugnet werden. Auch bei ihm, wie bei der Tuberculose ist Infectionsstoff, Gelegenheit zum Eindringen und mangelhafte Resistenz des Organismus zur Infection nothwendig. Um die Sache unzweideutig klar zu stellen, möchte ich mit Q die Menge, mit I die Virulenz des Erregers — beide sind wichtig —, mit O die Gelegenheit zur Infection, mit R die Widerstandskraft des Organismus bezeichnen und damit die folgende Formel aufstellen, wobei N die Zahl der erfolgenden Infectionen, a eine beliebige Constante ausdrückt:

$$N = a \cdot \frac{Q \cdot I \cdot O}{R}$$ [1]

d. h. die Zahl der Infectionen steht in geradem Verhältniss zur Menge und Giftigkeit des Erregers und zur Zahl der Gelegenheiten, in umgekehrtem zur Widerstandsfähigkeit und zwar müsste diese Formel, welche für alle Infectionskrankheiten gilt, für Männer und Weiber besonders aufgestellt werden. Ich betone diess hier, weil z. B. der Registrar General vom Jahre 1886 gegen die Behauptung Havilands von der geographischen Disposition sich deshalb ausgesprochen hat, weil die Erhöhung der Krebssterblichkeit bei den Männern in einem Distrikte gegenüber einem anderen sich nicht immer in gleicher Weise bei den Weibern geltend mache. Das muss durchaus nicht sein, wie ein Blick auf die Formel lehrt. Der Erreger kann z. B. an Menge und Virulenz zugenommen haben und doch nimmt die Sterblichkeit vielleicht nur bei den Männern zu, während sie bei den Weibern gleichbleiben oder gar abnehmen kann, wenn diese weniger Gelegenheit zur Infection, z. B. andere, günstigere Nahrung haben. Wäre, als weiteres Beispiel, verdorbenes gegohrenes Getränke, wie von französischen Aerzten angenommen wird, in der Normandie der Cider, Träger der Parasiten, so müsste man dort eine besondere Zu-

[1] Mathematisch präciser wäre es, mit N die Anzahl der Erkrankungen von x Personen, mit a die Anzahl der Erkrankungen von 100 Personen zu bezeichnen und die Formel dahin zu ändern:

$$N = a \cdot x \frac{Q \cdot I \cdot O}{100\, R}.$$

nahme bei den Männern erwarten. Wären Milch und Milchproducte die hauptsächlichsten Träger, wie Keetley will, so könnte man an anderen Orten vielleicht eine grössere Zunahme bei Weibern und Kindern finden. Auch der Beruf könnte sehr einwirken durch die Arbeitsstoffe oder durch den bei der Arbeit benützten Ort. Behla hat Krebs häufiger bei Arbeitern, welche im Keller oder mit Holz arbeiten, gefunden; nach einer Statistik des 10. Censusberichtes der Vereinigten Staaten hat er besonders in freier Luft Arbeitende betroffen. Bei anderen besonders heimgesuchten Berufen: Handelsreisenden, Kutschern, besonders aber Wirthen, Brauern, Metzgern dürfte nach Newsholme mehr Unmässigkeit, als der Beruf als solcher schädlich sein. Nach Laspeyres sollen die verschiedenen Industriezweige keinen Einfluss haben, während die österreichische Statistik von 1897 dagegen eine auffallend niedrige Sterblichkeit bei Berg- und Hüttenarbeitern annehmen lassen würde.

Ueber die **Constitution** sei wenigstens noch Folgendes angeführt. Williams hält, wie schon erwähnt wurde, eine Ueberfütterung für den Ausgangspunkt. A priori liesse sich dies nicht wohl verneinen. Ein überreich genährter Organismus könnte unter Umständen leichter der Nährboden für einen Infectionserreger werden, wie ja der Typhus mit Vorliebe jugendliche, kräftige Personen befällt, und auch die Altersdisposition kann meines Erachtens nicht unbedingt als Gegengrund angeführt werden, weil auch hier die Aufnahme einer überflüssig reichen Nahrung bei geringerer Arbeitsleistung und geringerem Stoffwechsel einen „nichtverankerten" Nährboden für Parasiten liefern könnte. Auch Finkelnburg und Dunn nehmen an, dass gesteigerter Luxus und gesteigerte Reizbarkeit von Bedeutung seien. Vor nicht langer Zeit, noch in neuester von Brunon werden dagegen Kummer und Sorgen als das vornehmste und sicherste Beförderungsmittel, wenn nicht als directe Ursachen des Krebses angegeben.

Krebs in Gefängnissen. Die Bedeutung des Kummers scheint aber durch merkwürdige Erfahrungen in Gefängnissen widerlegt zu werden, welche vielmehr für die Theorie von Williams sprechen könnten. Kummer und Sorgen kommen nirgendwo so häufig vor, wie in Gefängnissen und knappe Nahrung dazu. Es überrascht darum in hohem Grade, dass nach den freilich wenigen benutzbaren Berichten aus Gefängnissen der Krebs dort seltener vorzukommen scheint. Nach Williams hat schon Beneke auf die Seltenheit in Gefängnissen hingewiesen, er selbst hat es bezüglich der Arbeitshäuser gethan. Williams giebt nur an, dass bei 5915 Sträflingen 1 Fall auf 1971, in der freien Bevölkerung einer auf 698 kam. (Handelt es sich hier um so viele Aufnahmen oder um die Durchschnittsbevölkerung?)



Trotz vielfacher Bemühungen habe ich nur vereinzelte brauchbare Angaben, besonders aus Bayern gefunden, da die preussische, österreichische und italienische Gefängnissstatistiken darüber ganz schweigen. Tauglich sind natürlich nur Zahlen aus Strafanstalten mit langer Haftzeit, am besten Zuchthäusern, weil bei ihnen der Einfluss der früheren Jahre weniger in Betracht kommt, ein Einfluss der Gefangenschaft andererseits nur nach längerer Zeit sich bemerkbar macht, ferner deshalb, weil in Zuchthäusern vorzeitige Entlassungen wegen Krankheit, welche die Gefängnissstatistik unrichtig machen, weit seltener erfolgen als in Gefängnissen. Auch die bayerische Statistik, so ausführlich sie ist, erlaubt nur für die Jahre 1859 bis 1865 und dann wieder von 1890 an eine Trennung der Krebstodesfälle nach Zuchthäusern, Gefängnissen und Arbeitshäusern. Eine Zusammenstellung aus jener ersten Periode für die Zuchthäuser München, St. Georgen, Kaisheim, Amberg und Plassenburg ergiebt für 11918 durchschnittlich vorhandene Gefangene nur 5 Todesfälle, d. h. 419 auf 1 Million Lebende im Jahr. Für sämmtliche Zuchthäuser fielen in den Jahren 1890 bis 1899 auf 30445 Gefangene 21 Krebstodesfälle = 689 auf die Million, für beide Perioden zusammengenommen stellt sich das Verhältniss auf 614 auf 1 Million Lebende im Jahre. Wenn man berücksichtigt, dass in Bayern im Jahre 1894 930 auf 1 Million Gesammtbevölkerung gestorben sind, dass es sich aber in den Zuchthäusern nur um eine Bevölkerung von in der Regel über 20 Jahren handelt, die wenig befallene Kindheit wegfällt und die Sterblichkeit für jene über 1600 ausmachen würde, ferner dass die Zuchthausbevölkerung zum weit überwiegenden Theile aus Männern besteht, so spräche die Zahl 689 allermindestens gegen einen ungünstigen, eher für einen günstigen Einfluss des Zuchthauses. Den gleichen Schluss erlaubt eine Berechnung, welche ich nach einem Auszuge in den Blättern für Gefängnisskunde (Bd. VII S. 185) gemacht habe. In den englischen Gefängnissen, deren Durchschnittsbevölkerung 1870 7940 Männer und 1190 Weiber, zusammen 9130 Gefangene betrug, kamen in 15 Jahren 29 Mal Krebs vor, 19 Mal bei den Männern, 10 Mal bei den Weibern. Es ergäbe dies im Durchschnitt jährlich nur 212 auf 1 Million. In Waldheim war 1899 die Verhältnisszahl 582 und in der Luckauer Strafanstalt ist im Zeitraume von 1852 bis 1897 nach Behla nachweislich kein Krebs während der Haft entstanden. Es ist zuzugeben, dass diese Zahlen noch zu klein sind, dass man vor Allem nicht sicher ist, ob nicht einzelne Gefangene gerade wegen Krebserkrankung entlassen worden sind, aber sie genügen, um ein lebhaftes Interesse zu erregen. Es wäre sehr zu wünschen, dass die verschiedenen Ministerien die Zuchthausstatistik dahin bearbeiten lassen wollten, dass für jede Anstalt die Zahl der jährlich an Krebs gestorbenen



Männer und Weiber und die der deshalb vorzeitig Entlassenen festgestellt würde und dass die Section gestorbener Gefangener nicht etwa verboten, sondern obligatorisch gemacht würde, eine Forderung, welche allgemein schon im eigensten Interesse der Gefangenen, wie der wissenschaftlichen Weiterbildung des Hausarztes gestellt werden muss. Wäre die Seltenheit erwiesen, so könnte sie übrigens auf verschiedene Weise erklärt werden, nicht nur durch Abhaltung jeder Uebereernährung, sondern vielleicht noch eher durch Vermeidung von Nahrungsmitteln, welche Träger des Erregers sein könnten.

Krebshäufigkeit beider Geschlechter. In Bayern ist das Verhältniss der Sterblichkeit für 10 Jahre zwischen Männern und Weibern und zwar auf die Bevölkerung über 40 Jahren berechnet, wie 100 zu 118, in Württemberg nur auf das eine Jahr 1899 und die Gesammtbevölkerung berechnet, wie 100 zu 113. Der kleinste Unterschied ist in Oberfranken: 100 zu 106, der grösste in Niederbayern: 100 zu 133. Das seltene Ueberwiegen der Sterblichkeit bei den Männern findet sich etwas häufiger in den weniger heimgesuchten Gegenden, im Ganzen 39 Mal unter 192 Verwaltungsbezirken der bayerischen Statistik, wovon 9 im Lande südlich der Donau liegen. Es giebt in einzelnen Bezirken und Städten auffallende Abweichungen, welche zum Theil auf Beobachtungsfehlern beruhen mögen, — für die Detailarbeit genügt unser bisheriges Material allerdings vielfach noch nicht — aber an anderen Orten beruhen sie wohl auf thatsächlichen Verhältnissen, wie das ebenso interessante Ueberwiegen der weiblichen Sterblichkeit an Tuberculose in verschiedenen Gegenden. Hier liegen gewiss von den allgemeinen abweichende Verhältnisse der Factoren der Krankheitshäufigkeit vor. Wenn z. B. in Zusmarshausen die hohe Sterblichkeit der Weiber von 5366 bei den Männern gar auf 7706 steigt, so darf man fast mit Sicherheit besondere locale Ursachen dieser Umkehr des gewöhnlichen Verhältnisses vermuthen.

Man darf den Unterschied der Sterblichkeit beider Geschlechter nicht einfach als eine Folge anderer Constitution ansehen. Es wurde schon früher erörtert, dass mit dem Unterschiede des Geschlechtes auch Unterschiede in Nahrung, Beschäftigung, Aufenthaltsort, besonders je nach Aufenthalt in oder ausser dem Hause u. s. w. gegeben sind. Diese Vielheit von Factoren macht es erklärlich, dass ihr Gesammtresultat an den einzelnen Orten verschieden sein muss. Während bisher die Krebssterblichkeit der Weiber allgemein als wesentlich höher angesehen worden ist, in Deutschland namentlich nach den Untersuchungen von Finkelnburg und Mäder, nur eine grössere Zunahme bei den Männern gefunden wurde, erklärt Laspeyres neuestens jene Ansicht für einen Irrthum. Bei Vergleichung der Krebssterblichkeit der einzelnen Altersclassen finde sich, dass die Sterblichkeit der Weiber nicht höher, sondern etwas ge-

ringer ist, als die der Männer. So sehr Laspeyres recht hat in seinen Forderungen für eine richtige Vergleichung, so darf der von ihm für Preussen gefundene Satz doch keineswegs als allgemeine Norm angenommen werden. Die preussische Sterblichkeitsstatistik steht noch auf unsicheren Grundlagen und die vollendetste formelle Behandlung kann diesen ursprünglichen Fehler nicht wieder gutmachen, wie oben von der italienischen Statistik bemerkt wurde. Sein Resultat erlaubt deshalb an sich Zweifel; es darf aber um so weniger verallgemeinert werden, als die auf besseren Urzahlen und ebenso richtiger Behandlung beruhende englische Statistik der Krebssterblichkeit zu anderem Ergebnisse kommt. Ich führe nur die Verhältnisszahlen auf 1 Million Lebende an, welche Frank Payne[1] für England in den Jahren 1891 bis 1895 giebt:

	0—5	5—10	10—15	15—20	20—25	25—35
Männer . .	31	18	16	30	49	100
Weiber . .	25	13	12	23	40	182

	35—45	45—55	55—65	65—75	75 u. mehr
Männer . .	375	1241	2895	4764	5992
Weiber . .	914	2307	3969	5469	5852

Hier ist nur im höchsten Alter und den unwichtigen Altersclassen vor dem 25. Jahre ein kleines Ueberwiegen der männlichen, sonst ein grosses der weiblichen Krebssterblichkeit. Auch für die vorliegenden Zahlen in Bayern würde eine nach Jahrzehnten getrennte Berechnung der Altersclassen kaum zu anderen Ergebnissen führen. Ich will indessen beifügen, dass auch in der Schweiz in einzelnen Jahren oder in einzelnen Cantonen die Sterblichkeit der Männer grösser ist.

Tuberculose und Krebs. Seit Rokitansky, welcher die Ausschliessung von Krebs und Tuberculose lehrte, wenn er auch nach Beneke damit nur hervorheben wollte, dass es sehr selten Fälle einer gleichschweren Entwickelung beider Krankheiten neben einander gäbe, wurde ihr gegenseitiges Verhältniss oft besprochen. In neuerer Zeit wurde gerade umgekehrt die besondere Häufigkeit des Zusammentreffens beider Krankheiten in einer Familie hervorgehoben, in Deutschland von Riffel und Felix Wolff[2], in England von Williams. Dieser stellt den, wenig zu seiner Theorie der Ueberernährung als Ursache des Krebses passenden, Satz auf, dass die meisten Krebskranken die überlebenden Glieder tuberculöser Familien seien. Nach ihm starben von den Vätern und Müttern seiner Brustkrebskranken je 1 auf 3·8 an Phthise, während in der all-

[1] *Lancet.* 1898. T. II. p. 765 ff.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1896. S. 943.

gemeinen Bevölkerung einer auf 11 sterbe. Nach **Moore** kommt Tuberculose bei 25 Procent der Familien Krebskranker vor, nach Sibley gar bei 37 Procent. Wolff hat unter 454 Tuberculosen 37 Mal als Todesursache einer der Eltern bösartige Neubildung notirt und glaubt diesem „Procentsatz von 8 Procent" grosse Bedeutung beilegen zu müssen. Alle diese Zahlen beweisen nicht das, was sie sollen. Bei Wolff's Beweis ist zu beachten, dass die Zahl der Eltern, doch aus Vater und Mutter bestehend, zu verdoppeln ist, also auf 908. 37 Fälle auf 908 wäre gleich 40760 auf 1 Million Lebende. Nun handelt es sich aber in unseren Verhältnisszahlen um das Verhältniss pro Jahr. Die Eltern, welche an Tuberculose erkrankte Kinder hatten, müssen im Durchschnitt mindestens schon 30 Jahre gelebt haben. Jene Verhältnisszahl reducirt sich somit auf $^1/_{30}$ = 1358. Berücksichtigt man weiter, dass sie im Ganzen erst nach dem 30. Jahre gestorben sein können, so entspricht die Sterblichkeit von 1358, bei der Berechnung auf die Bevölkerung über 30 Jahren, nur der Sterblichkeit von etwa 560 anf die Gesammtbevölkerung, ein verhältnissmässig recht günstiges Verhältniss. Wolff führt übrigens mit Recht an, dass von den Eltern seiner Patienten noch nachträglich an Krebs hätten erkranken können, andererseits ist die obige Rechnung zu günstig, weil sie als zurückgelegtes Alter nur 30 Jahre annimmt.

Wolff fand ferner bei 250 seiner Kranken, dass bei deren Eltern und Geschwistern 25 Mal bösartige Neubildungen vorkamen und er berechnet daraus 10 Procent. Da die Familie durchschnittlich aus 4 bis 5 Gliedern besteht, so erhält man statt 250 die Zahl 1000 bis 1250 und damit vielleicht noch ein günstigeres Verhältniss wie im ersten Beispiele, wenn die Altersjahre der betreffenden Familienglieder bekannt wären. Dass Tuberculose bei 37 Procent der Familien Krebskranker nach Sibley vorkomme, ist sehr nichtssagend. Wie viele Glieder der Familie sind berücksichtigt? 5 oder 100 oder gar 193 wie bei 21. Familie Riffels? Nimmt man 1 Tuberculosetodesfall auf 10 Menschen als die Regel an, so ist es doch nicht wunderbar, dass ein Tuberculoser auf 100/37 = 2·7 Familien komme. Diese nur zum Minimum von 4 Personen angenommen, ergäben ja schon das Verhältniss von 1:10·8. Endlich Williams Angabe von den tuberculösen Eltern im Verhältniss von 1:3·8 hat ebenfalls vergessen, dass es sich bei Eltern um Personen von über 25 Jahren handelt und bei diesen ist auch in der übrigen Bevölkerung das Verhältniss wahrscheinlich ein ganz ähnliches.

Die vorhandenen Angaben lassen somit einen deutlichen begünstigenden Einfluss einer Krankheit auf die andere nicht erkennen.



III.

Als hauptsächliche Ergebnisse unserer Untersuchungen folgt:

1. Die Statistik kann sehr wohl die ätiologischen Forschungen über Krebs fördern, vor Allem durch Bearbeitung eines richtig erhobenen staatlichen Materials. Dieses setzt aber eine obligatorische, wenn irgend möglich nur von Aerzten ausgeübte und vom behandelnden Arzte unterstützte Leichenschau voraus.

2. Eine vergleichende Krebsstatistik verlangt die Unterscheidung nach Altersclassen und Geschlecht. Im Allgemeinen dürfte aber eine Berechnung der Krebshäufigkeit für das Alter über 40 oder 35 Jahren genügen und es wäre wünschenswerth, dass die Statistik sich allgemein auf eine gleiche Berechnungsweise einigte.

3. Eine Zunahme der Krebserkrankungen hat in den letzten Decennien zum Theil nur scheinbar, zum Theil aber auch in Wirklichkeit stattgefunden und dieser letztere ist nur in geringem Maasse durch Zunahme der hohen Altersclassen in der Bevölkerung zu erklären.

4. Es scheint, dass Krebs in den grösseren Städten häufiger ist, als in den kleinen, und es ist möglich, dass er in der Stadt überhaupt mehr vorkommt als auf dem Lande, aber jedenfalls besteht auch nicht selten das entgegengesetzte Verhältniss.

5. Während im Allgemeinen die Krebssterblichkeit im Westen Süddeutschlands etwas geringer zu sein scheint als im Osten, zeigt sie sich am höchsten im ganzen Süden zwischen Donau und Alpen und dieses Gebiet hoher Sterblichkeit pflanzt sich nach Osten fort bis zum Wiener Becken, nach Westen, jenseits des Oberrheins zwischen Jura und Alpen bis Genf. Während dieses grösste bekannte Gebiet sehr hoher Krebssterblichkeit dabei fast überall so weit reicht, als die Tertiärformation mit Diluvium, überschreitet es sie hauptsächlich nur im Süden Salzburgs, in Nordtirol und am Südabhang des badischen Schwarzwaldes. Ausserdem zeigt beträchtliche, wenn auch minder hohe Sterblichkeit das hessische Rheinthal mit theilweise ähnlicher Bodenformation.

6. Dies lässt einen fördernden oder hemmenden Einfluss des Bodens auf die Häufigkeit des Krebses annehmen und zwar wirkt nicht dessen geologischer Bau an sich, sondern seine physikalische und chemische Beschaffenheit. Vielleicht noch wichtiger ist der Wasserreichthum der Gegend, besonders moorige und sumpfige Strecken. Als typisch für diese vom Krebs heimgesuchten Gegenden dürfte die Bodenbeschaffenheit der drei beschriebenen bayerischen Bezirke zu betrachten sein: geologisch Tertiärboden und Diluvium, nagelfluhähnlich gefestigter Schotter, minera-



logisch Thonboden, physikalisch: Mulden, seichte Thäler, moorige und sumpfige Stellen.

7. Noch mehr wie die örtliche Verschiedenheit der Krebshäufigkeit in grösseren Bezirken lassen ganz locale Endemieen, Hausendemieen sich nicht wohl anders, als durch das Postulat eines Parasiten erklären, wie auch bisher alle Einflüsse des Bodens auf en- oder epidemische Krankheiten sich in letzter Linie auf Mikroorganismen haben zurückführen lassen.

8. Für solche sprechen auch die wahrscheinlichen zeitlichen Schwankungen der Häufigkeit. Sie können als Epidemieen neben der überall in Europa vorkommenden Endemie betrachtet werden, dürften im Verhältnisse zu dieser aber kleinere Hebungen und Senkungen machen, als bei der Tuberculose.

9. Die Annahme eines Parasiten als Krebserregers, als conditio sine qua non der Krankheit dürfte aber nie die Wichtigkeit der übrigen Factoren bei der Entstehung der Krankheit: Widerstandsfähigkeit des Menschen und Gelegenheit der Infection u. s. w. verkennen lassen. Letztere spielte namentlich bei dem Unterschiede der Häufigkeit des Krebses bei beiden Geschlechtern eine Rolle. Alle diese Beziehungen lassen sich für sämmtliche Infectionskrankheiten am besten durch die oben mitgetheilte Formel fixiren.

10. Es ist möglich, dass Rasseeinflüsse auf die Häufigkeit des Krebses einwirken; einigermaassen wahrscheinlich gemacht ist dies aber höchstens bezüglich der italienischen Rasse, insofern sie vielleicht etwas seltener befallen wird, als die germanischen Völker.

11. In Gefängnissen scheint der Krebs seltener vorzukommen als in der freien Bevölkerung. Weitere Untersuchungen darüber sind dringend wünschenswerth, namentlich mit Rücksicht auf die Theorie von Williams, dass überreiche Nahrung die Krankheitsentstehung begünstige.

12. Krebs und Tuberculose üben gegenseitig keinen entschieden fördernden Einfluss auf einander, schliessen sich allerdings aber auch nicht aus.

Für die Praxis möchte noch folgendes abzuleiten sein.

Es wäre zu prüfen, ob bei Personen, in deren Familie Krebsfälle vorgekommen sind oder nach Operationen prophylactisch gegen Recidive eine Ueberernährung erstrebt oder nicht vielmehr nach Williams und Beneke eine mässige Lebensweise mit tüchtigen Muskelübungen eingehalten werden soll. Ferner wäre zu erwägen, ob nicht die genannten disponirten Personen, wenn ihnen die Wahl freisteht, Gegenden meiden sollten, die als besonders von Krebs heimgesucht bekannt sind.



Jedenfalls sollten aber, bis zur definitiven Entscheidung der Aetiologie der Krankheit, Krebskranke und ihre Abgänge als ansteckungsverdächtig behandelt werden und namentlich in Krankenanstalten alle von ihnen benutzten Betten, Geräthe u. s. w. und alle bei ihnen gebrauchten Instrumente nur nach erfolgter Desinfection weiter verwendet werden.

Zum Schlusse sei es mir erlaubt, dem königl. bayerischen statist. Bureau, dem königl. württembergischen statist. Landesamt, den Herren Geh.-Rath v. Traut, Geh.-Rath Krieger in Strassburg und der grossherzogl. hessischen statist. Centrallstelle für gütige Mittheilung noch nicht veröffentlichter Zählungsergebnisse den ergebensten Dank zu sagen.

München, 4. Februar 1902.

Erklärung der Tabellen.

Tabelle I. Bayern:

1. Gesammtbevölkerung von 1895 (amtliche Zahlen).

2 u. 3. Bevölkerung über 40 Jahren, Männer u. Weiber (amtl. Zahlen).

4—6. Vom Verfasser berechnete Durchschnitte der Gesammtbevölkerung und der Bevölkerung über 40 Jahren.

7—12. Krebstodesfälle, ausgezogen aus den Listen der Bezirksärzte.

13. Verhältniss der Todesfälle an Krebs zur Gesammtbevölkerung.

14 u. 15. „ zur Bevölkerung über 40 Jahren, Männer und Weiber.

16. „ „ „ Mittel aus der männlichen und weibl. Sterblichkeit.

17. „ „ „ direct berechnet.

Tabelle II. Württemberg. Bei Tabelle II bis VI wurden zur Berechnung des Verhältnisses zur Bevölkerung über 40 Jahren von den Krebstodesfällen 7 Procent abgezogen. Vergl. S. 378.

„ III. Baden.

„ IV. Elsass-Lothringen.

„ V. Hessen.

„ VI. Sigmaringen.

„ VII. Schweiz.

„ VIII. Vorarlberg und Tirol.

„ IX. Salzburg und Oberösterreich.

„ X. Niederösterreich, Steiermark, Kärnten.

„ IX. Böhmen.

„ XII. Süddeutschland, Reihenfolge der Bezirke nach dem Verhältniss der Krebssterblichkeit zur Gesammtbevölkerung.

Die Bezirke der schwäbisch-bayerischen Hochebene, welche der Tertiärformation ganz angehören, sind mit **, diejenigen, welche ihr theilweise angehören, mit * bezeichnet.



Tabelle I. Bayern.

Bezirk		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		Amtliche Zahlen			Berechn. Durchschnitt			Krebstodesfälle von 1890-99						Verhältnisszahl zu 1 Million Lebender der				beid. Geschlecht. direct berechnet
		Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Männer			Weiber			Gesammt-Bevölkerg.	Bevölkerung über 40 Jahre			
Oberbayern			M.	W.		M.	W.	0-30	30-40	über 40	0-30	30-40	über 40		M.	W.	$\frac{M+W}{2}$	
** Stadt	Freising	9750	1236	1643	9755	1236	1643	2	8	45	—	6	81	1415	3640	4930	4285	4377
** „	Ingolstadt	20656	1872	2144	20284	1839	2106	2	6	45	1	2	77	656	2447	3657	3052	3092
** „	Landsberg	5650	717	880	5670	719	883	1	—	44	2	5	62	2011	6120	7022	6571	6620
** „	München	407307	47497	59055	415155	47710	59321	79	138	1711	97	288	2946	1267	3586	4966	4276	4351
** „	Rosenheim	12196	1681	1872	12078	1666	1855	1	2	52	2	5	44	878	3121	2372	2746·5	2726
** „	Traunstein	6006	840	1019	6006	840	1019	—	1	23	1	3	53	1349	2738	5201	3969·5	4088
** Bezirk	Aichach	26665	3700	4079	26686	3700	4079	7	8	152	4	18	186	1386	4108	4560	4334	4345
** „	Altötting	33022	4950	5510	33170	4972	5535	2	7	78	2	15	186	874	1569	3360	2464·5	2513
* „	Berchtesgaden	18748	2782	3055	18915	2807	3082	3	8	82	3	7	136	1237	2921	4413	3667	3702
** „	Bruck	23710	3113	3312	23710	3113	3312	8	3	100	4	4	110	945	3216	3321	3268·5	3268
** „	Dachau	24961	3097	3208	25086	3112	3224	8	2	133	—	10	143	1180	4274	4436	4355	4356
** „	Ebersberg	23749	3518	3390	23820	3528	3400	5	4	108	7	9	115	1042	3061	3382	3221·5	3220
** „	Erding	40720	5598	5603	40680	5592	5597	5	8	228	5	16	232	1214	4077	4145	4111	4111
** „	Freising	33858	4365	4238	33741	4350	4223	4	4	132	3	4	157	901	3034	3718	3376	3371
** „	Friedberg	28937	3786	4189	28992	3793	4197	8	7	182	4	7	223	1487	4797	5313	5055	5069
* „	Garmisch	11692	1807	1839	11706	1807	1839	2	—	48	—	—	67	957	2380	3643	3011·5	3017
* „	Ingolstadt	24246	3292	3464	24065	3267	3438	—	1	71	1	8	111	798	2173	3229	2701	2714
** „	Landsberg	23513	3247	3438	23513	3247	3438	4	4	138	6	12	126	1283	4250	3665	3957·5	3949
** „	Laufen	30647	4460	4748	30754	4475	4764	2	3	148	5	8	170	1093	3305	3569	3437	3442
* „	Miesbach	29893	4488	4122	29893	4488	4122	—	10	78	8	22	137	853	1740	3324	2532	2496
** „	Mühldorf	36302	5521	5514	36302	5521	5514	4	7	130	1	15	188	950	2355	3409	2882	2882
** „	München I	36748	4494	4490	32987	4812	4808	5	10	148	10	19	171	1100	3076	3556	3316	3316
** „	München II	31475	4687	4680	31905	4700	4748	10	5	189	4	8	209	1176	2958	4406	3682	3696
** „	Pfaffenhofen	35068	4667	4906	34818	4634	4872	1	4	140	6	9	150	890	3021	3079	3050	3051
* „	Rosenheim	58489	8368	8208	55815	8418	8257	8	7	229	5	22	262	946	2720	3178	2946·5	2945



*	„	Schongau	19002	2831	2907	19097	2845	2921	—	1	79	1	3	67	791	2777	2294	2585·5	2582
**	„	Schrobenhausen	19839	2678	2762	19839	2678	2762	1	2	106	2	6	106	1124	3965	3838	3901·5	3901
*	„	Tölz	15085	2337	2552	15275	2374	2592	2	3	65	4	11	97	1191	2738	3742	3240	3262
*	„	Traunstein	41312	6224	6294	39269	6224	6294	1	5	174	3	14	196	1001	2796	3114	2955	2956
**	„	Wasserburg	34948	5429	5332	34948	5429	5332	2	1	126	3	8	163	867	2821	3063	2692	2686
*	„	Weilheim	27861	4106	4320	28056	4135	4350	2	3	162	7	7	223	1440	3918	5127	4522·5	4538
		Oberbayern	1186950	157333	172773	1191990	158026	173522	169	262	5091	202	566	7194	1131	3222	4146	3684	3705
		Niederbayern																	
**	Stadt	Deggendorf	6527	1038	1411	6527	1038	1411	—	1	23	3	3	56	1818	2216	3969	3092·5	3226
**	„	Landshut	20553	2462	3263	20327	2435	3227	1	1	101	5	10	164	1387	4148	5082	4615	4680
	„	Passau	17516	2052	2859	17393	2038	2840	—	3	37	—	9	110	914	1815	3873	2844	3013
**	„	Straubing	15595	2095	2606	15471	2079	2585	1	3	28	1	2	52	530	1106	2012	1559	1629
	Bezirk	Bogen	32387	4582	5038	32128	4546	4998	—	1	37	4	7	66	358	814	1325	1069·5	1070
*	„	Deggendorf	37620	5434	5787	37620	5434	5787	3	3	91	1	16	161	731	1675	2782	2228·5	2246
**	„	Dingolfing	22595	3381	3548	22595	3381	3548	1	7	73	2	4	113	885	2159	3185	2672	2684
**	„	Eggenfelden	36021	5456	5739	36021	5456	5739	3	8	195	6	14	210	1214	3574	3659	3616·5	3618
	„	Grafenau	18175	2511	2657	18266	2523	2670	—	1	30	1	4	37	405	1185	1386	1285·5	1290
**	„	Griesbach	33618	4909	5139	33618	4909	5139	4	10	195	4	17	245	1413	3972	4767	4364·5	4379
*	„	Kelheim	33952	4823	5023	33715	4789	4988	1	4	136	4	8	150	899	2840	3007	2923·5	2925
	„	Kötzting	25804	3297	3700	25304	3297	3700	2	1	16	—	2	68	352	485	1838	1161·5	1201
**	„	Landau	23004	3326	3402	23004	3326	3402	2	4	97	7	8	107	978	2917	3145	3031	3032
**	„	Landshut	29079	4067	4013	28905	4043	3989	1	4	129	6	9	140	1000	3191	3510	3350·5	3349
**	„	Mallersdorf	22909	3228	3397	22909	3228	3397	5	3	87	4	8	129	1030	2695	3798	3264·5	3260
*	„	Passau	40816	6047	6438	40816	6047	6438	2	3	120	6	12	208	860	1985	3231	2608	2627
**	„	Pfarrkirchen	34632	5353	5334	34632	5353	5334	—	5	155	4	18	194	1086	2895	3637	3266	3266
	„	Regen	25974	3306	3479	26337	3352	3528	5	3	43	3	6	49	414	1283	1389	1336	1337
**	„	Rottenburg	34521	4629	4680	34176	4583	4633	—	6	103	2	10	124	717	2247	2676	2461·5	2463
**	„	Straubing	22135	2948	2993	22135	2948	2993	—	1	10	1	2	18	145	339	601	470	471
	„	Viechtach	21823	2987	3235	21823	2987	3235	—	2	35	4	5	60	486	1172	1855	1513·5	1527
**	„	Vilsbiburg	29896	4552	4807	29896	4552	4807	6	7	136	1	7	177	1117	2988	3682	3335	3344
*	„	Vilshofen	42765	6140	6419	42765	6140	6419	5	5	140	7	14	208	886	2271	3240	2755·5	2771
	„	Wegscheid	17048	2788	2996	17048	2788	2996	2	—	68	1	7	97	1027	2439	3237	2838	2858
	„	Wolfstein	29058	4235	4560	29058	4235	4560	2	2	56	1	4	106	588	1320	2303	1811·5	1842
		Niederbayern	673523	95646	102523	672489	95507	102363	46	88	2136	78	206	3049	833	2236	2979	2607·5	2620

Tabelle I. **Bayern.**

Bezirk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Amtliche Zahlen			Berechn. Durchschnitt			Krebstodesfälle von 1890–99						Verhältnisszahl zu 1 Million Lebender der				beid. Geschlecht. direct berechnet
	Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Männer			Weiber			Gesammt-Bevölkerg.	Bevölkerung über 40 Jahre			
Pfalz		M.	W.		M.	W.	0–30	30–40	über 40	0–30	30–40	über 40		M.	W.	(M + W)/2	
Bergzabern	37467	5229	5799	37463	5229	5799	4	5	95	3	8	144	691	1816	2483	2149·5	2167
Frankenthal	54814	6471	7367	55307	6529	7433	9	5	187	4	13	226	803	3040	2864	2968	2958
Germersheim	52248	7110	7455	52414	7131	7477	7	6	118	3	3	136	521	1655	1820	1737·5	1759
Homburg	57966	6422	6936	58023	6428	6943	4	3	123	4	7	145	493	1914	2088	2001	2004
Kaiserslautern	86378	8835	10109	86801	8878	10158	11	18	249	13	12	336	736	2805	3308	3071·5	3073
Kirchheimbolanden	51645	7320	7476	51640	7313	7469	1	4	137	3	3	133	544	1873	1781	1827	1827
Kusel	42868	5841	5922	42787	5830	5911	5	2	111	4	4	131	601	1900	2216	2058	2061
Landau	66754	8155	9153	66447	8118	9111	10	6	218	9	18	299	843	2683	3282	2982·5	3001
Ludwigshafen	70297	6642	7058	72124	6814	7241	7	11	155	6	17	201	550	2275	2776	2525·5	2533
Neustadt	76047	9498	10635	76427	9545	10688	8	11	263	9	20	327	835	2755	3057	2906	2916
Pirmasens	62460	6193	6485	62797	6226	6520	3	10	186	3	12	172	615	2987	2639	2813	2809
Speier	34787	3820	4370	34891	3831	4383	5	5	86	—	11	118	628	2247	2578	2412·5	2423
Zweibrücken	72260	7987	8727	71899	7947	8684	10	6	156	9	8	178	510	1963	2050	2006·5	2009
Pfalz	765991	89523	97492	769020	89819	97817	84	91	2084	70	136	2541	638	2321	2598	2459·5	2465
Oberpfalz																	
Stadt **Amberg**	20200	2193	2636	20340	2208	2654	3	2	76	5	6	83	860	3442	3127	3284·5	3270
„ **Regensburg**	41471	4988	6866	41471	4988	6866	3	6	162	6	22	285	1167	3248	4151	3699·5	3771
Bezirk **Amberg**	25673	3539	3732	25673	3539	3732	2	3	116	5	4	83	830	3249	2224	2736·5	2737
„ **Beilngries**	28991	4332	4584	28846	4308	4561	2	4	111	5	11	150	981	2577	3281	2933	2943
„ **Burglengenfeld**	25914	3558	3857	25914	3558	3857	3	6	108	5	5	130	992	3035	3370	3202·5	3210
„ **Cham**	27811	3664	4011	27811	3664	4011	2	1	23	1	3	42	259	627	1049	838	847
„ **Eschenbach**	22338	3212	3527	22338	3212	3527	2	3	43	2	1	48	443	1339	1361	1350	1350
„ **Kemnath**	22609	3146	3529	22744	3164	3550	1	6	86	1	1	105	880	2718	2958	2888	2845
„ **Nabburg**	18829	2540	2744	18829	2540	2744	2	3	77	2	9	77	903	3031	2805	2918	2933
„ **Neumarkt**	32195	4564	4942	32195	4564	4942	4	4	160	4	6	178	1106	3506	3602	3554	3556
„ Neunburg v. W.	32701	4491	4824	32407	4452	4781	7	2	58	2	1	75	448	1303	1569	1486	1440
„ Neustadt a. W.	31299	4149	4402	31612	4190	4446	—	3	122	2	10	128	888	2912	2879	[illegible]	[illegible]



	,,	Parsberg . . .	29370	4542	4521	29223	4519	4498	—	4	122	1	10	123	890	2700	2784	2717	2717
*	,,	Regensburg . .	30294	4236	4511	30052	4203	4475	3	3	97	5	11	104	742	2308	2324	2316	2316
	,,	Roding	24103	3193	3536	23983	3177	3518	2	2	65	3	2	78	634	2046	2217	2131·5	2136
*	,,	Stadtamhof . .	40216	5525	6228	40216	5525	6228	2	3	124	1	9	152	724	2244	2440	2342	2349
	,,	Sulzbach . . .	20316	2649	2968	19981	2604	2918	3	4	70	5	1	77	801	2688	2638	2663	2662
	,,	Tirschenreut . .	32111	4358	5037	32111	4358	5037	—	6	123	3	5	160	925	2822	3176	2999	3012
	,,	Vohenstrauss .	24041	3215	3476	24041	3215	3476	—	3	88	2	6	91	790	2737	2618	2677·5	2677
	,,	Waldmünchen .	16342	2186	2320	16228	2171	2304	1	—	32	1	—	45	487	1474	1953	1713·5	1721
		Oberpfalz	546834	74280	82251	546015	74159	82125	42	68	1863	61	123	2214	801	2512	2696	2604	2609
		Oberfranken																	
	Stadt	Bamberg . . .	38940	4102	5849	38707	4077	5814	7	7	159	7	10	256	1204	3900	4403	4151·5	4196
	,,	Bayreuth . . .	27693	2858	3794	27250	2812	3733	1	3	100	—	4	143	921	3549	3831	3690	3713
	,,	Forchheim . .	6790	755	862	6749	751	857	2	1	15	—	2	44	948	1997	5134	3565·5	3669
	,,	Hof	27556	2862	3680	27831	2891	3717	1	6	70	5	13	82	636	2421	2206	2313·5	2300
	,,	Kulmbach . . .	8112	737	1035	8112	737	1035	—	1	20	—	1	26	592	2714	2513	2613·5	2596
	Bezirk	Bamberg I . .	25225	3678	4028	25225	3678	4028	4	4	114	2	4	120	983	3099	2979	3039	3037
	,,	Bamberg II . .	28092	3961	4153	28092	3961	4153	—	—	9	3	2	17	110	227	409	318	324
	,,	Bayreuth . . .	27760	3649	3963	27594	3628	3940	1	3	50	1	6	73	486	1378	1853	1615·5	1625
	,,	Berneck . . .	15080	2146	2374	15080	2146	2374	2	1	75	—	—	57	895	3495	2405	2950	2920
	,,	Ebermannstadt .	22604	3294	3622	22604	3294	3622	—	4	131	—	3	116	1124	3977	3203	3590	3571
	,,	Forchheim . .	28256	4119	4438	28256	4119	4438	5	5	125	3	5	127	956	3035	2862	2948·5	2945
	,,	Höchstadt . . .	27238	3928	4207	27238	3928	4207	1	—	13	—	6	32	191	331	760	545·5	553
	,,	Hof	24278	3130	3456	24496	3158	3486	1	1	45	1	2	58	441	1425	1662	1543·5	1550
	,,	Kronach . . .	29350	3806	4342	29643	3844	4385	6	4	80	3	6	108	698	2081	2461	2271	2284
	,,	Kulmbach . . .	26716	3730	3800	26716	3730	3800	1	—	33	—	—	41	280	885	1079	982	983
	,,	Lichtenfels . .	32192	4219	4747	32192	4219	4747	1	4	105	3	6	114	724	2489	2402	2445	2442
	,,	Münchberg . .	26390	3510	3622	26548	3531	3644	3	3	54	2	7	70	524	1529	1921	1725	1728
	,,	Naila	21898	2864	3051	22007	2878	3066	1	—	55	1	1	68	573	1911	2218	2064·5	2069
	,,	Pegnitz . . .	26594	3946	4275	26594	3946	4275	3	3	106	1	4	101	820	2686	2362	2524	2518
	,,	Rehau	21718	2846	3125	21870	2866	3147	—	2	48	3	2	51	485	1675	1621	1648	1646
	,,	Stadtsteinach .	17824	2418	2670	17824	2418	2670	1	1	31	—	3	40	426	1282	1498	1390	1395
	,,	Staffelstein . .	19173	2887	3250	19173	2887	3250	4	2	37	—	2	60	547	1282	1846	1564	1581
	,,	Teuschnitz . .	17496	2196	2605	17600	2209	2621	1	—	29	1	2	27	341	1313	1030	1171·5	1159
	,,	Wunsiedel . .	39086	5307	5850	39671	5386	5937	2	7	196	4	4	199	1038	3639	3352	3495·5	3489
		Oberfranken	586061	76948	86798	587072	77094	86946	48	62	1700	40	95	2030	677	2205	2335	2270	2274

Tabelle I. **Bayern.**

Bezirk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Amtliche Zahlen			Berechn. Durchschnitt			Krebstodesfälle von 1890–99						Verhältnisszahl zu 1 Million Lebender der				beid. Geschlecht. direct berechnet
	Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Männer			Weiber			Gesammt-Bevölkerg.	Bevölkerung über 40 Jahre			
Mittelfranken		M.	W.		M.	W.	0–30	30–40	über 40	0–30	30–40	über 40		M.	W.	(M + W)/2	
Stadt Ansbach	15883	1891	2609	15883	1891	2609	1	4	49	4	4	102	1033	2591	3909	3250	3355
„ Dinkelsbühl	4577	676	909	4577	676	909	—	—	23	—	3	41	1466	3402	4510	3956	4038
„ Eichstätt	7722	969	1392	7676	963	1384	1	—	13	—	1	38	690	1350	2746	2048	2173
„ Erlangen	20892	2030	2868	20476	1990	2811	22	19	184	27	34	227	2505	9246	8075	8660·5	8561
„ Fürth	46726	4421	5636	48218	4474	5703	5	9	131	6	21	233	840	2928	4085	3506·5	3576
„ Nürnberg	162386	16644	20108	196755	16727	20208	35	35	591	32	83	933	868	3533	4617	4075	4126
„ Rothenburg	7193	1081	1215	7285	1094	1230	3	1	41	4	4	53	1455	3748	4309	4028·5	4045
„ Schwabach	8404	1027	1283	8522	1041	1301	4	2	49	3	4	64	1479	4707	4919	4813	4825
„ Weissenburg	6315	881	1091	6315	881	1091	2	1	29	—	2	51	1346	3292	4675	3983·5	4056
Bezirk Ansbach	33122	4727	5010	33122	4727	5010	1	5	159	—	12	182	1084	3364	3633	3498·5	3502
„ Dinkelsbühl	24446	3819	4033	24446	3819	4033	1	3	87	2	10	116	895	2278	2876	2576	2585
„ Eichstätt	23420	3536	3467	23420	3536	3467	—	5	80	—	4	69	675	2262	1990	2126	2126
„ Erlangen	12870	1676	1932	12870	1676	1932	—	—	27	—	1	38	510	1611	1967	1789	1802
„ Feuchtwangen	26053	3891	4122	26053	3891	4122	3	4	112	4	4	117	936	2878	2838	2858	2858
„ Fürth	27523	3405	3792	26793	3422	3810	—	—	54	—	—	61	430	1578	1601	1589·5	1590
„ Gunzenhausen	31945	4951	5263	31945	4951	5263	5	—	95	1	8	124	729	1919	2356	2137·5	2144
„ Hersbruck	37218	5036	5470	38670	5036	5470	5	6	159	3	10	186	954	3157	3400	3278·5	3293
„ Hilpoltstein	23954	3519	3933	23954	3519	3933	—	6	82	5	7	93	806	2330	2365	2347·5	2349
„ Neustadt	30282	4426	4809	30282	4426	4809	5	2	141	5	9	159	1060	3186	3306	3246	3249
„ Nürnberg	54987	6145	6874	25029	7467	8370	2	1	117	2	15	164	1203	1567	1959	1763	1774
„ Rothenburg	19872	3155	3080	19872	3155	3080	3	3	86	2	14	104	1067	2726	3376	3051	3047
„ Scheinfeld	19524	3081	3244	19524	3081	3244	1	3	78	1	7	75	845	2532	2312	2422	2419
„ Schwabach	33267	4341	4601	32969	4302	4560	1	5	139	6	7	193	1065	3231	4232	3731·5	3746
„ Uffenheim	30854	4863	5258	30854	4863	5258	3	2	158	4	5	165	1092	3249	3138	3193·5	3191
„ Weissenburg	27746	4057	4376	27746	4057	4376	—	3	120	3	11	170	1107	2884	3885	3384·5	3439
Mittelfranken	737181	94248	106375	743256	95665	107988	103	119	2804	114	280	3758	966	2931	3480	3205·5	3222

Unterfranken																		
Stadt	Aschaffenburg	15831	1585	2027	15736	1576	2015	—	2	59	1	4	83	948	3744	4119	3981·5	3954
„	Kitzingen	8002	986	1192	7954	980	1186	—	—	42	—	3	43	1106	4286	3620	3958	3929
„	Schweinfurt	18514	1584	1890	18582	1592	1899	1	4	45	2	4	82	1016	2824	4318	3571	3638
„	Würzburg	68747	7801	10039	68197	7248	9959	26	23	406	32	62	535	1590	5605	5372	5488·5	5470
Bezirk	Alzenau	20185	2617	2623	20185	2617	2623	2	2	74	—	2	76	773	2828	2897	2862·5	2868
„	Aschaffenburg	32594	3997	4174	32594	3997	4174	5	4	111	3	7	119	764	2777	2854	2815·5	2815
„	Brückenau	12657	1757	1933	12871	1787	1965	2	1	62	1	4	71	1096	3470	3613	3541·5	3545
„	Ebern	19064	2811	3097	18950	2795	3079	—	—	52	2	6	46	560	1860	1494	1677	1669
„	Gerolzhofen	30988	4644	4883	30988	4644	4883	2	—	103	2	10	138	823	2218	2826	2522	2529
„	Hammelburg	19705	2902	2897	19705	2902	2897	3	—	57	3	2	76	716	1961	2623	2292	2293
„	Hassfurt	27219	3925	4297	27355	3945	4318	1	—	80	5	5	84	640	2028	1946	1987	1985
„	Karlstadt	29848	4332	4402	29848	4332	4402	2	3	106	2	1	124	798	2447	2817	2632	2633
„	Kissingen	32831	4430	4717	33028	4456	4745	5	4	132	3	6	154	920	2962	3245	3103·5	3108
„	Kitzingen	30130	4551	5061	30280	4574	5086	—	2	106	2	2	132	806	2318	2595	2456·5	2464
„	Königshofen	28784	4387	4748	28784	4387	4748	3	1	72	1	6	105	653	1641	2211	1926	1938
„	Lohr	33558	4527	5085	33558	4527	5085	—	—	1	1	—	8	30	22	157	89·5	94
„	Marktheidenfeld	29790	4389	4731	29790	4389	4731	1	1	109	4	7	147	908	2484	3107	2795·5	2807
„	Mellrichstadt	13411	2098	2156	13411	2098	2156	—	1	31	4	2	54	686	1478	2505	1991·5	1998
„	Miltenberg	20328	2713	3089	20470	2731	3110	1	3	96	3	5	112	977	3515	3601	3558	3561
„	Neustadt	20198	2911	3136	20198	2911	3136	1	2	63	—	2	62	644	2164	1977	2070·5	2067
„	Obernburg	25877	3529	3641	25877	3529	3641	1	1	89	2	2	92	723	2522	2524	2523	2524
„	Ochsenfurt	26135	3806	4067	26135	3806	4067	3	2	64	5	7	98	685	1681	2410	2045·5	2058
„	Schweinfurt	32941	4666	4996	32941	4666	4996	—	5	112	1	4	141	798	2400	2822	2611	2619
„	Würzburg	40251	5446	5859	40251	5446	5859	2	5	115	3	9	138	663	2112	2270	2191	2194
	Unterfranken	632416	85894	94740	632688	85930	94760	61	66	2187	82	162	2715	810	2545	2854	2699·5	2713
Schwaben																		
** Stadt	Augsburg	81896	9660	12545	81896	9660	12545	8	28	346	34	56	605	1809	3582	4823	4202·5	4283
** „	Dillingen	6192	650	886	6056	636	867	—	—	15	1	1	21	627	2359	2422	2390·5	2395
(*) „	Donauwörth[1]	4083	566	698	4083	566	698	1	1	35	1	1	47	2106	6184	6734	6459	6488
** „	Günzburg	4339	624	799	4339	624	799	—	—	28	2	4	41	1729	4487	5131	4809	4849
** „	Kaufbeuren	7676	1070	1330	7722	1076	1337	1	3	33	—	2	56	1230	3067	4188	3627·5	3688
** „	Kempten	17353	2234	2716	17232	2219	2697	—	5	100	3	10	139	1491	4507	5154	4830·5	4862
** „	Lindau	5629	804	886	5601	800	882	2	2	21	—	1	39	1161	2625	4688	3656·5	3676

[1] NB. Der Bezirk Donauwörth liegt nur zum kleineren Theil auf Tertiärboden.



Tabelle I. **Bayern.**

Bezirk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Amtliche Zahlen			Berechn. Durchschnitt			Krebstodesfälle von 1890–99						Verhältnisszahl zu 1 Million Lebender der				beid. Geschlecht. direct berechnet
	Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Gesammt-Bevölkerg. 1895	Bevölkerung über 40 Jahre		Männer			Weiber			Gesammt-Bevölkerg.	Bevölkerung über 40 Jahre			
Schwaben		M.	W.		M.	W.	0–30	30–40	über 40	0–30	30–40	über 40		M.	W.	(M + W)/2	
** Stadt Memmingen	9972	1388	1733	10062	1400	1748	3	2	55	3	4	100	1660	3929	5721	4825	4929
** „ Neuburg	8204	880	1102	7983	856	1072	2	1	59	2	3	82	1866	6893	7649	7271	7313
** „ Neu-Ulm	8684	748	871	8580	739	860	1	1	23	1	1	39	769	3112	4535	3823·5	3877
** „ Nördlingen	8263	1200	1416	8205	1192	1406	1	3	43	—	4	58	1329	3607	4125	3866	3888
** Bezirk Augsburg	55753	7489	8182	56310	7564	8264	3	16	320	15	18	378	1332	4231	4574	4402·5	4410
* „ Dillingen	37878	5555	6083	37878	5555	6083	4	—	104	3	6	142	684	1872	2334	2103	2114
(*) „ Donauwörth[1]	31389	4841	4667	31232	4817	4644	5	12	217	5	10	213	1479	4504	4586	4545	4545
* „ Füssen	16802	2568	2744	16970	2593	2771	1	—	90	4	6	119	1296	3471	4294	3882·5	3895
** „ Günzburg	29318	4143	4600	29318	4143	4600	1	10	162	1	8	172	1207	3910	3739	3824·5	3820
** „ Illertissen	18721	2759	2998	18721	2759	2998	2	4	70	1	6	115	1058	2537	3835	3186	3214
** „ Kaufbeuren	23095	3340	3383	22957	3320	3363	2	1	121	3	10	139	1202	3645	4133	3889	3890
** „ Kempten	32034	4662	4769	32034	4662	4769	6	9	135	2	14	188	1105	2895	3942	3418	3425
** „ Krumbach	23036	3364	3769	23036	3364	3769	4	6	131	6	4	175	1415	3894	4643	4268·5	4290
** „ Lindau	26555	4104	4214	27059	4145	4256	3	7	182	1	3	176	1375	4391	4135	4263	4261
** „ Memmingen	29462	4238	4537	29462	4238	4537	4	3	165	3	12	219	1378	3893	4827	4360	4376
** „ Mindelheim	33635	4787	5254	32963	4691	5150	4	3	182	3	9	227	1298	3880	4408	4144	4155
* „ Neuburg	29279	4008	4278	29279	4008	4278	4	2	164	2	5	171	1189	4092	3997	4044·5	4043
** „ Neu-Ulm	20297	2912	3304	20297	2912	3304	3	3	134	2	9	135	1409	4602	4087	4344·5	4328
* „ Nördlingen	31445	4613	5066	31445	4613	5066	3	—	138	3	9	149	960	2992	2941	2966·5	2965
** „ Oberdorf	22851	3206	3344	22851	3206	3344	1	4	79	1	7	113	1897	2464	3379	2922·5	2931
* „ Sonthofen	31398	4625	4956	31586	4653	4986	5	6	178	4	11	176	1203	3825	3530	3677·5	3673
** „ Wertingen	18497	2703	2721	18405	2690	2708	2	3	144	1	8	148	1663	5353	5465	5409	5410
** „ Zusmarshausen	15680	2232	2294	15680	2232	2294	1	2	172	5	4	123	1958	7706	5366	6536	6518
Schwaben	689416	95973	106095	689242	95933	106045	77	132	3646	112	246	4505	1265	3801	4248	4024·5	4035
Bayern	5818544	769845	849047	5831772	772133	851561	630	888	21511	759	1814	28006	919	2786	3289	3037·5	3050

Tabelle II. Württemberg.

Oberamt	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1892—99	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Backnang	29624	8509	106	447	1445
Besigheim	28406	7878	145	638	2140
Böblingen	26670	8100	136	637	2952
Brackenheim	23342	7142	122	653	1986
Cannstadt	50942	12496	266	653	2475
Esslingen	42959	11160	249	724	2594
Heilbronn	58668	13937	337	718	2812
Leonberg	31725	9222	227	894	2862
Ludwigsburg	50793	11815	225	554	2213
Marbach	26530	7547	91	429	1402
Maulbronn	23519	6574	122	648	2158
Neckarsulm	29700	8716	242	1018	[illegible]
Stuttgart Stadt	158321	37512	1259	994	3301
Stuttgart Land	44026	10670	215	610	2848
Vaihingen	21431	6465	164	956	2949
Waiblingen	27003	7864	124	574	1863
Weinsberg	23714	6874	102	538	1725
Neckarkreis	697373	182481	4132	741	2632
Balingen	36004	10208	140	486	1594
Calw	25330	7348	82	405	1293
Freudenstadt	32087	8372	199	775	2763
Herrenberg	24122	7047	115	596	1897
Horb	19839	6002	89	561	1725
Nagold	25078	7563	118	588	1813
Neuenbürg	27286	7625	122	559	1860
Nürtingen	27763	7897	150	675	2208
Oberndorf	30235	7744	124	513	1861
Reutlingen	46178	12806	255	636	2134
Rottenburg	27781	8711	165	742	2202
Rottweil	34170	9174	105	384	1331
Spaichingen	16696	5301	55	412	1207
Sulz	18651	5212	42	282	938
Tübingen	36812	10392	323	1097	3613
Tuttlingen	29095	7871	100	430	1477
Urach	31304	8717	136	543	1814
Schwarzwaldkreis	488431	137990	2300	589	1937
Aalen	30099	8697	252	1047	3369
Crailsheim	25762	7729	171	830	2573
Ellwangen	30202	9206	212	877	2677
Gaildorf	23875	7105	129	675	2110
Gerabronn	29192	9045	207	886	2861
Gmünd	37474	9559	211	704	2688

Tabelle II. **Württemberg.**

Oberamt	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1892—99	Verhältniss zu 1 Million Gesammtbevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
Hall	29530	8749	32	135	426
Heidenheim	39043	11362	277	887	2838
Künzelsau	28644	8436	139	607	1916
Mergentheim	28640	8614	147	642	2051
Neresheim	20815	6364	188	1129	3435
Oehringen	29583	8795	203	858	2451
Schorndorf	25787	7795	193	936	2879
Welzheim	20241	5960	125	772	2439
Jagstkreis	398887	117416	2486	779	2462
** Biberach	35199	10552	378	1346	4165
* Blaubeuren	20036	5957	167	1042	3259
* Ehingen	26966	8287	301	1395	4225
Geislingen	32689	9021	241	922	3105
Göppingen	47668	12959	185	485	1659
Kirchheim	28210	8542	204	904	2776
** Laupheim	25875	7887	210	1014	3097
** Leutkirch	25105	7598	244	1215	3732
Münsingen	23819	7599	167	876	2555
** Ravensburg	41414	11937	465	1403	4529
* Riedlingen	26553	8456	274	1290	3766
** Saulgau	28128	8517	286	1271	3903
** Tettnang	24171	7122	286	1479	4669
* Ulm	61865	15389	496	1002	3748
** Waldsee	27110	8378	292	1346	4052
** Wangen	21652	6797	268	1547	4585
Donaukreis	496460	144998	4464	1124	3579
Württemberg	2081151	582885	13382	804	2669

Tabelle III. **Baden.**

Bezirk	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1888—98	Verhältniss zu 1 Million Gesammtbevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
* Engen	20570	6887	376	1662	4616
** Constanz	47186	12909	615	1185	4028
* Messkirch	13871	4307	190	1245	3829
** Pfullendorf	9704	3147	75	703	2015
* Stockach	18833	5866	317	1530	4569
** Ueberlingen	26795	8886	396	1344	3767
Constanz	136959	42002	1969	1307	3926

Tabelle III. **Baden.**

Bezirk	Gesammt-bevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebs-todesfälle 1888—98	Verhältniss zu 1 Million Gesammt-bevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
Donaueschingen	24183	7702	351	1319	3858
Triberg	21637	6130	209	786	2883
Villingen	25982	7148	197	689	2380
Villingen	71802	20980	757	958	3050
Bonndorf	15754	5265	200	1154	3211
Säckingen	18889	5170	251	1124	4105
St. Blasien	9583	3034	130	1233	3622
Waldshut	32472	10716	586	1641	4622
Waldshut	76698	24185	1167	1383	4080
Breisach	19587	6010	186	863	2616
Emmendingen	47696	14056	487	928	2919
Ettenheim	17826	5279	173	882	2770
Freiburg	80517	22888	1172	1323	4329
Neustadt	14935	5078	163	992	2714
Staufen	18092	6231	219	1100	2971
Waldkirch	21540	6598	168	709	2151
Freiburg	220193	66140	2568	1060	3283
Lörrach	40184	11039	395	894	3025
Müllheim	20691	6775	236	1037	2942
Schönau	15448	4726	178	1047	3184
Schopfheim	21216	5888	260	1114	3733
Lörrach	97539	28428	1069	996	3179
Kehl	28450	7914	270	863	2884
Lahr	37603	10457	334	807	2701
Oberkirch	18472	5494	208	1024	3201
Offenburg	54094	16370	562	944	2903
Wolfach	24313	7494	219	819	2471
Offenburg	162932	47729	1593	889	2822
Achern	23427	6583	233	904	2993
Baden	28640	8100	334	1060	3487
Bühl	30116	8725	274	827	2655
Rastatt	60009	14160	521	789	3111
Baden	142192	37568	1362	877	3066
Bretten	23954	6855	246	934	3034
Bruchsal	60660	16314	556	833	2881
Durlach	35368	8466	267	686	2666
Ettlingen	23716	5610	158	606	2381
Karlsruhe	117392	26464	1080	843	3450
Pforzheim	68779	16117	455	601	2386
Karlsruhe	329869	79826	2762	761	2925



Tabelle III. Baden.

Bezirk	Gesammt-bevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebs-todesfälle 1888—98	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammt-bevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Mannheim	123789	25205	925	680	3102
Schwetzingen	32933	7081	255	704	3046
Weinheim	22642	5838	221	887	3186
Mannheim	179314	38124	1401	710	3107
Eppingen	18304	5108	172	854	2847
Heidelberg	81728	19897	1206	1341	5124
Sinsheim	34492	10052	300	791	2523
Wiesloch	22536	5818	188	758	2732
Heidelberg	157060	40875	1866	1080	3859
Adelsheim	13748	4217	139	919	2797
Buchen	26757	8166	236	802	2444
Eberbach	14723	3997	122	753	2581
Mosbach	30324	9035	317	950	2967
Tauberbischofsheim . .	45992	14232	416	822	2471
Wertheim	19362	5702	169	739	2505
Mosbach	150906	45349	1399	843	2609
Grossherz. Baden	1725464	471206	17913	944	3214

Tabelle IV. Elsass-Lothringen.

Kreis	Gesammt-bevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebs-todesfälle 1892—99	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammt-bevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Strassburg Stadt . . .	135608	31821	1361	1254	4972
Strassburg Land . . .	83993	24290	425	632	2034
Erstein	62493	19337	387	774	2327
Hagenau	76583	20350	442	721	2523
Molsheim	66596	20854	534	1002	2977
Schlettstadt	69133	21837	435	786	2370
Weissenburg	56502	17229	324	717	2186
Zabern	87716	26136	395	564	1757
Unter-Elsass	638624	181356	4303	842	2733
Altkirch	49889	15402	164	412	1239
Colmar	87538	23954	546	780	2645
Gebweiler	60556	17784	301	621	1968
Mülhausen	159733	41436	1010	790	2884
Rappoltsweiler	60586	17753	419	864	2744
Thann	59175	17018	473	999	2221
Ober-Elsass	477477	133347	2913	763	2340



Tabelle IV. Elsass-Lothringen.

Kreis	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1892—99	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Metz Stadt	59794	12490	499	1048	4644
Metz Land	80272	24179	540	841	2597
Bolchen	40252	14378	217	674	1755
Château-Salins	48852	16989	285	729	1950
Diedenhofen	89737	24854	366	510	1712
Forbach	78875	19008	235	398	1437
Saarburg	63777	17365	235	461	1574
Saargemünd	68326	18018	284	520	1841
Lothringen	524884	147281	2661	634	2117
Elsass-Lothringen	1640986	461984	9877	752	2485

Tabelle V. Grossherzogthum Hessen.

Kreis	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1892—99	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Darmstadt	100544	24418	975	1127	4643
Bensheim	51985	13552	415	928	3560
Dieburg	54742	15127	395	839	3036
Erbach	46519	13311	258	632	2210
Grossgerau	44831	11688	300	787	2983
Heppenheim	44912	12218	306	792	2912
Offenbach	101529	12398	531	608	2760
Starkenburg	444562	112707	3175	830	3275
Giessen	77386	20848	642	964	3580
Alsfeld	36526	10774	204	649	2201
Büdingen	33378	11898	311	942	3033
Friedberg	64551	18833	484	781	2967
Lauterbach	28259	8006	164	674	2281
Schotten	26424	8299	175	770	2452
Oberhessen	271524	78658	1980	839	2936
Mainz	125481	29307	1037	961	4113
Alzey	39414	11522	272	863	2744
Bingen	38299	10365	251	762	2815
Oppenheim	45577	13434	311	798	2690
Worms	74163	18819	582	912	3595
Rheinhessen	322934	83447	2453	883	3417
Grossherz. Hessen	1039020	274812	7608	851	3218



Tabelle VI. **Sigmaringen.**

Kreis	Gesammtbevölkerung 1895	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1892—98	Verhältniss zu 1 Million Gesammtbevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
* Sigmaringen	21574	6842	93	616	1806
Gamertingen	12919	4102	48	531	1554
Hechingen	19661	6305	60	436	1262
Haigerloch	11598	3770	44	542	1551
	65752	21019	245	532	1549

Tabelle VII. **Schweiz.**

Kanton	Gesammtbevölkerung 1893 (berechnet)	Berechnete Bevölkerg. über 40 Jahre 1893 (berechnet)	Krebstodesfälle 1889—98	Verhältniss zu 1 Million Gesammtbevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
Zürich	364343	109920	5507	1593	4660
Bern	542757	149496	5394	992	3357
Luzern	137661	46037	2480	1799	5011
Uri	17249	5135	205	1188	3713
Schwyz	50532	14871	909	1797	5686
Unterwalden o. W. . .	14878	5068	210	1415	3854
Unterwalden nid d. W.	12859	3832	195	1510	4734
Glarus	33587	10433	511	1523	4556
Zug	23142	6855	374	1615	5075
Freiburg	121538	36714	1312	1076	3324
Solothurn	88633	25208	1164	1308	4295
Basel Stadt	83099	21865	1048	1224	4458
Basel Land	63527	17068	618	970	3369
Schaffhausen	37522	11781	461	1240	3640
Appenzell A. Rh. . .	55346	16467	750	1403	4237
Appenzell I. Rh. . . .	12897	3862	204	1578	4918
St. Gallen	238748	70208	3643	1510	4826
Graubünden	95351	31991	959	1005	2789
Aargau	190843	62777	2959	1554	4374
Thurgau	107799	33724	1688	1560	4656
Tessin	127727	42527	888	695	1943
Waadt	254326	76003	2820	1101	3451
Wallis	103012	31066	383	371	1149
Neuenburg	113966	28709	1125	979	3321
Genf	111633	36831	1580	1405	4224
Schweiz	3002975	898734	37387	1238	3870



Tabelle VIII. **Vorarlberg und Tirol.**

Bezirk	Gesammtbevölkerung 1890 (bezw. 1897)	Bevölkerg. über 40 Jahre (berechnet)	Krebstodesfälle 1896 u. 97	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Bludenz	25104	8110	68	1354	3899
Bregenz	41824	13445	84	1004	2906
Feldkirch	49145	14920	116	1180	3543
Vorarlberg	116073	36475	268	1154	3417
Stadt Innsbruck 1897	24720	8456	140	2832	7699
„ **Bozen**	11744	4013	33	1405	3825
„ **Trient 1897**	22493	6688	51	1134	3547
Ampezzo	6074	2038	12	988	2748
Borgo	40611	12431	47	579	1758
Bozen (Umg.)	67496	22019	152	1126	3211
Brixen	27050	8557	37	684	2011
Bruneck	34919	11439	111	1590	4513
Cavalese	23324	7255	41	879	2629
Cles	47262	14229	72	762	2355
Imst	22050	7551	44	998	2710
Innsbruck (Umg.)	58847	19446	179	1521	4280
Kitzbühel	23092	7651	88	1905	5349
Kufstein	31868	10274	76	1192	3441
Landeck	23201	7786	56	1207	3344
Lienz	30343	10410	54	889	2145
Meran	60774	21046	143	1176	3193
Primiero	10622	3167	29	1365	4258
Reutte	15506	5159	48	1451	4056
Riva	25646	8086	48	1618	2588
Rovereto	61128	19168	81	663	1625
Schwaz	27209	8668	87	1599	4667
Tione	35373	10808	78	1103	3357
Trient (Umg.)	83751	24387	81	484	1545
Tirol	815103	259942	1778	1091	3181

Tabelle IX. **Salzburg und Oberösterreich.**

Bezirk	Gesammtbevölkerung 1890 (bezw. 1897)	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle 1896 u. 97	Verhältniss zu 1 Million	
				Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Stadt Salzburg 1897	28717	9305	138	2403	6896
St. Johann	30421	9911	67	1101	3143
Salzburg (Umg.)	71542	28242	228	1593	4562
Tamsweg	12417	3879	27	1087	3236
Zell am See	31886	10103	63	988	2900
Salzburg	174983	56448	523	1495	4309



Tabelle IX. Salzburg und Oberösterreich.

Bezirk	Gesammtbevölkerung 1890 (bezw. 1897)	Bevölkerg. über 40 Jahre (berechnet)	Krebstodesfälle 1896 u. 1867	Verhältniss zu 1 Million Gesammtbevölkerg.	Verhältniss zu 1 Million Bevölkerg. über 40 J.
Stadt Linz 1897	51599	17496	201	1948	[illegible]
Braunau	57327	18619	148	1291	3697
Freistadt	49812	15836	64	642	1661
Gmunden	54704	18347	154	1408	3904
Kirchdorf	33970	11803	73	1075	2876
Linz (Umg.)	73776	24812	127	861	2381
Perg	53730	17883	89	828	2314
Ried	59180	20090	155	1308	3589
Rohrbach	54824	18047	122	1113	3143
Schärding	55264	18539	139	1258	3487
Steyr mit Stadt	91507	30976	166	907	2492
Vöcklabruck	68354	22696	175	1280	3586
Wels	88865	31101	191	1075	2861
Oberösterreich	792912	263923	1804	1138	3179

Tabelle X. Niederösterreich.

Bezirk	Gesammtbevölkerung	Bevölkerg. über 40 Jahre	Krebstodesfälle	Gesammtbevölkerg.	Bevölkerg. über 40 J.
Stadt Wien 1897	1558129		3442	1105	
Stadt, Wiener Neustd. 97.	27284		85	1557	
Amstetten	76924		136	884	
Baden	59646		169	901	
Bruck	62629		111	886	
Floridsdorf	81688		134	820	
Hitzing	44272		75	847	
Hollabrunn	77097		181	1174	
Horn	38144		92	1206	
Kornneuburg	62728		127	1012	
Krems	84429		216	1279	
Lilienfeld	23603		20[1]	858 (?)	
Melk	43549		103	1186	
Mistelbach	106710		202	947	
Mödling	68299		81[1]	1186 (?)	
Neunkirchen	54100		123	1137	
St. Pölten	69213		171	1055	
Scheibbs	31605		59	902	
Tulln	59524		137	1151	
Waidhofen	84976		150	883	
W. Neustadt (Umg.)	62054		133	1072	
Zwettl	81021		163	1006	
Niederösterreich	2857624		6110	1069	
Steiermark	1294041		2060	796	
Kärnten	361723		510	705	

[1] Nur 1897.



Tabelle XI. **Böhmen.**

Bezirk	Bevölkerung über 40 Jahre	Krebstodesf. 1896 u. 1897 (berechnet)	Verhältniss zu 1 Million der Bev. über 40 J.
Stadt Prag 1897	62389	859	6402
„ Reichenberg '97.	9884	127	5957
Asch	9498	72	3526
Aussig	22784	140	2857
Beneschau	18822	103	2545
Bischofteinitz	12155	41	1569
Blatna	13610	92	3143
Böhm. Brod	17739	111	2854
„ Leipa	21932	198	5927
Braunau	15534	106	3173
Brüx	14915	109	3399
Budweis	25473	172	3140
Caslau	17371	103	2758
Chotebor	12697	70	2565
Chrudim	24796	133	2494
Dauba	8598	40	2164
Deutschbrod	20428	113	2573
Eger	15916	143	4179
Falkenau	19624	149	3531
Friedland	14067	110	3636
Gabel	10314	48	2165
Gablonz	20083	162	3752
Graslitz	12670	85	3120
Hohenelbe	12342	97	3654
Hohenmauth	18319	83	2107
Horowitz	23134	83	1669
Jitschin	30079	157	2427
Joachimsthal	7386	65	4092
Jungbunzlau	18021	103	2659
Kaden	18425	134	3382
Kaplitz	15500	123	3691
Karlsbad	18595	156	3901
Karolinenthal	27415	151	2562
Klattau	18234	97	2474
Kolin	18027	110	2838
Komotau	15667	110	3365
Königgrätz	26754	160	2781
Königinhof	18178	91	2328
Kgl. Weinberge	35860	224	2905
Kralowitz	9673	33	1587
Krumau	16738	103	2862
Kuttenberg	17450	124	3305
Landeskron	17207	98	2649
Lana	9891	55	2585
Ledetsch	13185	67	2363
Leitmeritz	23860	132	2573
Leitomischl	14962	63	1960
Luditz	8511	42	2296
Melnik	11545	70	2820
Mies	17587	115	3041
Moldauthein	4918	18	1702
Mühlhausen	10718	57	2510
Münchengrätz	10720	75	3250
Neubydzow	15284	106	3226
Neuhaus	15073	73	2252
Neustadt a. Mettau	26381	151	2662
Pardubitz	24029	144	2787
Pilgram	23905	160	3113
Pilsen m. Rokitzau	35324	226	2976
Piseck	21197	117	2567
Plan	9916	96	4502
Podiebrad	20440	124	2821
Podersam	11915	60	2344
Policka	9132	58	2954
Prachotitz	20546	111	2512
Prestitz	11565	56	2252
Pribram	18036	102	2631
Rakonitz	12406	63	2362
Raudnitz	12661	79	2902
Reichenau	13950	76	2534
Reichenberg	22176	166	3481
Rumburg	20466	155	3522
Saaz	12261	87	3301
Schlan	24858	146	2732
Schluckenau	16048	149	4317
Schüttenhofen	15052	56	1730
Selcan	16327	121	3447
Semil	16406	96	2722
Senftenberg	18089	106	2725
Smichow-Kladno	44364	229	2400
Starkenbach	15161	89	2730
Strakonitz	20196	123	2832
Tabor	21328	126	2748
Tachau	11294	54	2154
Taus	12609	75	2766
Tepl	10504	63	2790
Teplitz-Dux	35154	233	3082
Tetschen	28619	178	2892
Trautenau	21918	161	3415
Turnau	13816	70	2356
Wittingau	12329	73	2753
Böhmen	1640830	10687	3023

Tabelle XII.

Reihenfolge der süddeutschen Bezirke nach dem Verhältniss der Krebs-Sterblichkeit zur Gesammtbevölkerung.

Bayern		Württemberg		Baden	Elsass-Lothringen		Hessen u. Sigmaringen	
1. Lohr UF. . . .	30	2. Hall	135					
3. Höchstadt OF. .	191							
4. Cham OP. . . .	259	5. Sulz	282					
6. Straubing NB.. .	303							
7. Teuschnitz OF. .	341							
8. Kötzting NB. . .	352							
9. Kulmbach OF. .	353							
10. Bogen NB. . . .	358	11. Rottweil . . .	384		12. Forbach . . .	384		
13. Grafenau NB. . .	405	14. Calw	405					
		15. Spaichingen . .	412		16. Altkirch . . .	412		
17. Regen NB. . . .	414							
18. Stadtsteinach OF.	426	19. Marbach . . .	429					
		20. Tuttlingen . .	430				21. Hechingen . .	436
22. Eschenbach OP. .	443	23. Backnang. . .	447					
24. Neunburg OP. .	448				25. Saarburg . .	461		
26. Rehau OP. . . .	485	27. Göppingen. . .	485					
28. Viechtach NB.. .	486	29. Balingen . . .	486					
30. Waldmünchen OP.	487							
31. Homburg P. . .	493							
32. Zweibrücken P. .	510				33. Diedenhofen .	510		
		34. Oberndorf . .	513		35. Saargemünd .	520		
36. Germersheim P. .	521							
37. Münchberg OF. .	524						38. Gamertingen .	531
		39. Weinsberg . .	538				40. Haigerloch . .	542
		41. Urach	543					
42. Kirchheimbolanden [P.	544							
43. Hof OF.	545							
44. Staffelstein OF. .	547							
45. Ludwigshafen P.	550	46. Ludwigsburg .	554					
		47. Neuenbürg . .	559					



48. Ebern UF.	560	49. Horb	561			50. Zabern	564		
51. Naila OF.	573	52. Waiblingen	574						
		53. Nagold	588						
54. Wolfstein NB.	588	55. Herrenberg	596						
56. Kusel P.	601			57. Pforzheim	601				
				58. Ettlingen	606				
		59. Künzelsau	607					60. Offenbach	608
		61. Stuttgart Land	610						
62. Pirmasens P.	615							63. Sigmaringen	616
						64. Gebweiler	621		
65. Speier P.	628							66. Erbach	632
						67. Strassburg Land	632		
68. Roding OP.	634	69. Reutlingen	636						
		70. Böblingen	637						
		71. Besigheim	638						
72. Hassfurt UF.	640	73. Mergentheim	642						
74. Neustadt. UF.	644	75. Maulbronn	648					76. Alsfeld	649
77. Königshofen UF.	653	78. Brackenheim	653						
		79. Cannstatt	653			80. Bolchen	674	81. Lauterbach	674
		82. Nürtingen	675						
		83. Gaildorf	675						
84. Eichstätt M.	678			85. Mannheim	680				
86. Dillingen S.	684								
87. Ochsenfurt UF.	685								
88. Mellrichstadt UF.	686			89. Durlach	686				
				90. Villingen	689				
91. Bergzabern OF.	691								
92. Fürth M.	693								
93. Kronach OF.	698								
94. Bayreuth OF.	702			95. Pfullendorf	703				
		96. Gmünd	704	97. Schwetzingen	704				
				98. Waldkirch	709				
99. Stadt u. Bamberg II	714								
100. Hammelburg UF.	716								



Bayern	Württemberg	Baden	Elsass-Lothringen	Hessen u. Sigmaringen
101. Rottenburg NB . 717			102. Weissenburg . 717	
	103. Heilbronn . . 718		104. Hagenau . . 721	
105. Obernburg UF. . 723				
106. Lichtenfels OF. . 724	107. Esslingen . . 724			
108. Stadtamhof OP. . 724				
109. Gunzenhausen M. 729			110. Chateau-Salins 729	
111. Ingolstadt OB. . 733				
112. Kaiserslautern P. 736		113. Wertheim . . 739		
	114. Rottenburg . . 742			
		115. Eberbach . . 753		
		116. Wiesloch . . 758		117. Bingen . . . 762
				118. Schotten . . 770
	119. Welzheim . . 772			
120. Alzenau UF. . . 773			121. Erstein . . . 774	
	122. Freudenstadt . 775		123. Colmar . . . 780	124. Friedberg . . 781
		125. Triberg . . . 786	126. Schlettstadt . 786	127. Grossgerau . 787
		128. Rastatt . . . 789		
129. Vohenstraus OP. 790			130. Mülhausen . . 790	
131. Schongau OB. . 791		132. Sinsheim . . 791		133. Heppenheim . 792
				134. Oppenheim . 793
135. Karlstadt UF. . 798				
136. Sulzbach OP. . 801		137. Buchen . . . 802		
138. Frankenthal P. . 803				
139. Hilpoltstein M. . 806		140. Lahr 807		
141. Deggendorf NB. . 818		142. Wolfach . . 819		
143. Pegnitz OF. . . 820		144. Tauberbischofsheim 822		
145. Aschaffenburg UF. 823				
146. Gerolzhofen UF. . 828		147. Bühl 827		
	148. Crailsheim . . 830	149. Bruchsal . . 833		
150. Neustadt P. . . 835				
151. Neustadt OP. . 838				152. Dieburg . . 839
			153. Metz Land . 841	
154. Landau P. . . 843		155. Karlsruhe . . 848		
156. Amberg OP. . . 848				

157. Scheinfeld M. 845				
158. Miesbach OB. 853		159. Eppingen 854		
	160. Oehringen 858			
161. Schweinfurt UF. 862		162. Breisach 863		
		163. Kehl 863		164. Alzey 863
			165. Rappoltsweiler 864	
166. Wasserburg OB. 867				
167. Nürnberg Stadt 868				
168. Kitzingen UF. 870				
169. Altötting OB. 874	170. Münsingen 876			
171. Passau NB. 876	172. Ellwangen 877			
173. Kemnath OP. 880		174. Ettenheim 882		
175. Dingolfing NB. 885	176. Gerabronn 886			
177. Vilshofen NB. 886		178. Weinheim 887		
	179. Heidenheim 887			
180. Pfaffenhofen OB. 890				
181. Parsberg OP. 890		182. Lörrach 894		
	183. Leonberg 894			
184. Berneck OF. 895				
185. Oberdorf 897				
186. Kelheim NB. 899				
187. Marktheidenfeld [UF. 903				
188. Nabburg OP. 903	189. Kirchheim 904	190. Achern 904		191. Worms 912
		192. Adelsheim 919		
193. Kissingen UF. 920	194. Geislingen 922			
195. Tirschenreuth OP. 925		196. Emmendingen 928		197. Bensheim 928
		198. Bretten 934		
199. Rosenheim OB. 934				
200. Feuchtwangen M. 936	201. Schorndorf 936			202. Büdingen 942
		203. Offenburg 944		
204. Bruck OB. 945				
205. Mühldorf OB. 950		206. Mosbach 950		
207. Forchheim OF. 954				
208. Hersbruck M. 954	209. Vaichingen 956			
210. Garmisch OB. 957				211. Mainz 961



Bayern	Württemberg	Baden	Elsass-Lothringen	Hessen u. Sigmaringen
213. Miltenberg UF. . 977				212. Giessen . . . 912
214. Landau NB. . . 978				
215. Beilngries OB. . 981				
216. Bamberg I, OF.. 983				
217. Dinkelsbühl M. . 985				
218. Regensburg OP.. 988				
219. Burglengenfeld . 992 [OP.		220. Neustadt . . 992		
	221. Stuttgart Stadt 994		222. Thann . . . 999	
			223. Molsheim . . 1002	
	224. Ulm 1002			
	225. Laupheim . . 1014			
226. Freising OB. . . 1016	227. Neckarsulm . 1018	228. Oberkirch . . 1024		
229. Wegscheid NB. . 1027				
230. Mallersdorf NB.. 1030				
231. Nördlingen S. . 1037		232. Mülheim . . 1037		
233. Wunsiedel OF. . 1038				
234. Ebersberg OB. . 1042	235. Blaubeuren . . 1042		236. Metz Stadt . 1043	
237. Traunstein OB. . 1047	238. Aalen 1047	239. Schönau . . 1047		
240. Illertissen S. . . 1058		241. Baden . . . 1060		
242. Neustadt M. . . 1060				
243. Ansbach M. . . 1067				
244. Pfarrkirchen NB. 1086				
245. Uffenheim M. . . 1092				
246. Laufen OB. . . 1093				
247. Brückenau UF. . 1096	248. Tübingen . . 1097			
249. München I. . . 1100		250. Staufen . . . 1100		
251. Neumarkt OP. . 1106		252. Schopfheim . 1114		
252. Vilsbiburg NB. . 1117				
254. Weissenburg M. . 1122				
255. Ebermannstadt OF. 1124		256. Säckingen . . 1124		
257. Schrobenhausen . 1124 [OB.				258. Darmstadt . . 1127
	259. Neresheim . . 1129			
260. Schwabach M. . 1150		261. Bonndorf . . 1154		
262. Landshut NB . 1160				



263. Rothenburg M. . . 1171			
264. München II . . 1176			
265. Dachau OB. . . 1180		266. Constanz . . 1185	
267. Tölz OB. 1191			
268. Nürnberg Land . 1203			
269. Sonthofen S. . . 1203			
270. Kaufbeuren S. . 1213			
271. Erding OB. . . 1214			
272. Eggenfelden NB. 1214	273. Leutkirch . . 1215		
274. Neu-Ulm S. . . 1219		275. St. Blasien . 1233	
276. Berchtesgaden OB. 1237			
277. Kempten S. . . 1240		278. Messkirch . . 1245	
279. Würzburg UF. . 1246			280. Strassburg Stadt . . 1254
281. München Stadt . 1267	282. Saubgau . . . 1271		
283. Günzburg S. . . 1275	284. Riedlingen . . 1290		
285. Füssen S. . . . 1296			
286. Mindelheim S. . 1298			
287. Augsburg S. . . 1318		288. Donauesching. 1319	
		289. Freiburg . . 1323	
290. Neuburg S. . . 1334			
291. Lindau S. . . . 1338		292. Heidelberg. . 1341	
		293. Ueberlingen . 1344	
	294. Waldsee . . . 1346		
	295. Biberach . . 1346		
296. Landsberg OB. . 1384			
297. Aichach OB. . . 1386	298. Ehingen . . . 1395		
	299. Ravensburg . 1403		
300. Griesbach NB. . 1413			
301. Krumbach S. . . 1415			
302. Weilheim OB. . 1440			
303. Memmingen S. . 1450	304. Tettnang . . 1479		
305. Friedberg OB. . 1487	307. Wangen . . . 1547	306. Stockach . . 1530	
308. Donauwörth S. . 1552		309. Waldshut . . 1641	
		310. Engen. . . . 1662	
311. Wertingen S. . . 1663			
312. Erlangen M. . . 1736			
313. Zusmarshausen S. 1958			



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Ueber die Bedingungen des Eindringens der Bakterien der Inspirationsluft in die Lungen.

Von

Dr. med. **Ludwig Paul,**
Assistenten am hygienischen Institut zu Breslau.

Im letzten Jahrzehnt entwickelte sich zwischen verschiedenen Vertretern der Bakteriologie, Pathologie und inneren Medicin ein Streit über die Frage, ob die Lungen des normalen Menschen als keimhaltig oder als keimfrei anzusehen seien.

Da die Lungen mit der Aussenwelt in directer Verbindung stehen, scheint von vornherein ein Eindringen von Keimen mit der eingeathmeten Luft sehr wohl möglich zu sein.

Luftuntersuchungen der jüngsten Zeit haben gezeigt, dass der Keimgehalt der Luft im Freien zwar relativ gering ist, dagegen in bewohnten Räumen eine ganz bedeutende Höhe erreichen kann.

Petri[1] fand bis zu 30000 Keimen in 1 ^{cbm} Luft. Ficker[2] stellte bei Untersuchungen im Garten einen Keimgehalt von durchschnittlich 1000 Keimen in 1 ^{cbm} Luft fest, während seine Untersuchungen in geschlossenen Räumen 100000 und mehr Keime in 1 ^{cbm} nachwiesen.

Hesse[3] untersuchte die Luft von Krankenhäusern und fand im Cubikmeter durchschnittlich 10000 bis 12000 Keime; bei staubiger Luft aber stieg der Keimgehalt bis auf 60000 bis 200000 Keime in 1 ^{cbm}.

[1] R. J. Petri, Eine neue Methode, Bakterien und Pilzsporen in der Luft nachzuweisen und zu zählen. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. III.

[2] M. Ficker, Zur Methode der bakteriologischen Luftuntersuchung. *Ebenda.* 1896. Bd. XXII.

[3] Hesse, Ueber quantitative Bestimmung der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1883. Bd. II.



Der Mensch nimmt nun durch seine Athmung im Verlauf von 24 Stunden etwa 9 cbm Luft in seine Lungen auf. In dieser Luftmenge können mithin ganz beträchtliche Bakterienmassen vorhanden sein und mit ihr in die Lungen eindringen.

Gesetzt, diese Keime erhielten sich auch nur wenige Tage in den Lungen lebensfähig, so müssten sich immerhin binnen kurzem grosse Keimmengen ansammeln. Ein Theil der aufgenommenen Keime in den Lungen würde vielleicht sogar vermehrungsfähig sein und dadurch würde die Zahl der zeitweise in den Lungen vorhandenen Bakterien noch grösser werden.

Allein der Kliniker hat oft Gelegenheit, Thatsachen zu beobachten, die mit einer solchen Annahme in Widerspruch stehen. Es ist keine Seltenheit, dass Brustwunden absolut aseptisch verlaufen und verheilen, was bei einem reichlichen Bakteriengehalt der Lungen schwer erklärlich wäre.

Eine Lösung dieses Widerspruches haben mehrere Forscher durch directe bakteriologische Untersuchung der Lungen zu bringen versucht.

Dürck[1] fand bei der Untersuchung der Lungen von gesunden und pneumoniekranken Kinderleichen ein reichliches Bakteriengemisch. Lungenuntersuchungen bei Schlachtthieren lieferten ähnliche Resultate.

Mit Recht ist allerdings gegen seine Resultate der Einwand erhoben, dass er seine Untersuchungen erst mehrere Stunden nach dem Tode der Thiere vorgenommen und eine Importation von Keimen in die Lunge während der Agone nicht sicher genug verhindert hat.

Fr. Müller[2], Klipstein[3], Göbell[4], Barthel[5], Boni[6], fanden die Lungen kleinerer Versuchsthiere in einer grossen Procentzahl der Fälle steril, oder nur äusserst spärlich keimhaltig. Bei grösseren Thieren (z. B. Schweinen) stellte Boni Sterilität nur etwa in 30 Procent der Fälle fest. Allein eine grössere Keimmenge war in den untersuchten Lungentheilen niemals zu finden.

---

[1] Dürck, Aetiologie und Histologie der Pneumonie im Kindesalter und der Pneumonie im Allgemeinen. *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* Bd. LVIII.

[2] Fr. Müller, Der Keimgehalt der Luftwege bei gesunden Thieren. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 49.

[3] E. Klipstein, Experimentelle Beiträge zur Frage der Beziehungen zwischen Bakterien und Erkrankungen der Athmungsorgane. *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XXXIV.

[4] Göbell, Ueber die Infection der Lungen von den Luftwegen aus. *Dissertation.* Marburg 1897.

[5] Barthel, Ueber den Bakteriengehalt der Luftwege. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIV.

[6] Boni, Untersuchungen über den Keimgehalt der normalen Lungen. *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* 1901. Bd. LXIX.



Auch gegen Boni's Untersuchungsmethode kann eingewendet werden, dass er das Eindringen von Mikroorganismen in die Lungen während der Agone, die bei grösseren Schlachtthieren mitunter recht ausgedehnt ist, nicht sicher habe ausschliessen können, so dass seine positiven Resultate nicht absolut beweisend seien.

Barthel fand in drei Fällen die Lungen gesunder, plötzlich verstorbener Menschen keimfrei. Ebenso enthielt eine, von Boni untersuchte menschliche Lunge nur wenig Keime.

Diese Ergebnisse stimmen mit der oben ausgesprochenen Deduction über den Keimgehalt der Lungen nicht überein, ebenso wie sie mit den Ergebnissen der Dürck'schen Untersuchungen im Widerspruch stehen.

Eine Klärung des Widerspruches kann nur durch genaueste Sichtung und experimentelle Untersuchung der einzelnen, für den Bakteriengehalt der Lungen in Betracht kommenden Factoren herbeigeführt werden.

Die Sterilität eines Organes kann entweder darauf beruhen, dass überhaupt keine Bakterien in das Organ aufgenommen werden, oder dass die aufgenommenen Bakterien sofort oder wenigstens sehr rasch wieder getödtet oder fortgeschafft werden.

Man könnte sagen, dass die erste dieser beiden Ursachen von vornherein schon wegen des häufigen Vorkommens verschiedener Lungenerkrankungen unwahrscheinlich ist. Wie sollte wohl die Lungentuberculose so überaus häufig zu Stande kommen, wenn ein Eindringen der Tuberkelbacillen in die Athmungsorgane nicht stattfände? Allein es ist besser, von allen derartigen pathologischen Fällen abzusehen, wo es sich um Aufklärung über normale Verhältnisse handelt.

Für das Eindringen von Bakterien in die Lunge kommen zwei Wege in Betracht; entweder vermittelst der Lymphbahnen bezw. nach Ribbert's[1] Auffassung auf einem Umwege durch den Blutstrom, oder direct vermittelst des in die feineren Bronchien eindringenden Luftstromes.

Der erste Weg, dessen Gangbarkeit und Bedeutung Neumann[2] und Müller[3], Loomis[4], Pizzini[5] und Spengler[6], sowie Buttersack[7] und

[1] H. Ribbert, *Ueber die Ausbreitung der Tuberculose im Körper.* Marburg 1900.

[2] H. Neumann, Ueber die Bronchialdrüsentuberculose und ihre Beziehungen zur Tuberculose im Kindesalter. *Deutsche klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 9.

[3] O. Müller, Zur Aetiologie der Kindestuberculose. *Münchener med. Wochenschrift.* 1889. Nr. 50.

[4] Loomis, *Researches of the Loomis.* I. 1890.

[5] Pizzini, Tuberkelbacillen in den Lymphdrüsen Nichttuberculöser. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1892. Bd. XXI.

[6] C. Spengler, Zur Bronchialdrüsentuberculose der Kinder. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII.

[7] Buttersack, Infection der Lungen. *Zeitschrift f. klin. Medicin.* Bd. XXIX.



Klipstein[1] durch den Hinweis auf zahlreiche Fälle von primärer Bronchialdrüsentuberculose zu beweisen versuchen, soll hier nicht in Betracht gezogen werden; es ist mindestens noch fraglich, ob dieser Weg überhaupt ein regelmässiges Eindringen von Keimen in die Lungen gestattet.

Im Folgenden soll einstweilen nur die Inspirationsluft in Betracht gezogen werden. Ein Transport von Keimen mittels derselben durch Larynx, Trachea und Bronchien kann entweder in der Weise zu Stande kommen, dass die Keime an den Wänden des Respirationstractus entlang in dem, an diesen haftendem Schleim allmählich herabfliessen; oder dass sie in der Luft schwebend, und ohne mit den Wandungen in Berührung zu kommen durch den inspirirten Luftstrom bis in die feinsten Bronchien fortbewegt werden.

Für den ersteren Modus haben wir in dem gelegentlichen Zustandekommen von Aspirationspneumonieen im Anschluss an eine Narkose ein Beispiel. Sicherlich kann es auch unter weniger pathologischen Verhältnissen vorkommen, dass an den Wänden des Respirationstractus haftende, bakterienhaltige Schleimpartieen durch einen besonders kräftigen Inspirationsstrom in der Richtung nach den Lungen zu bewegt werden. Jedoch hat die Natur für eine äusserst wirksame Schutzvorrichtung gesorgt, die ein Ueberhandnehmen der Infectionsgefahr, die dem Körper auf diesem Wege droht, verhindert. Die Wände des Respirationstractus sind zum Theil mit Flimmerepithel ausgekleidet. Die Richtung des kräftigen Flimmerstromes ist dem Inspirationsstrom entgegengesetzt. Dadurch werden Schleimmassen, die an den Wänden des Respirationstractus haften, von den Lungen wegbewegt, und ein Herabfliessen von Schleim in die Lungen wird sehr erschwert.

Eine Beförderung der Keime durch den Luftstrom ist entschieden aussichtsvoller.

Nach Buchner[2], Flügge[3], Koeniger[4] u. A. haften die Mikroorganismen, die sich in der Luft schwebend erhalten, an ausserordentlich feinen Tröpfchen oder Stäubchen. Es ist a priori gar nicht unwahrscheinlich, dass der inspirirte Luftstrom solche überaus feine Tröpfchen oder Stäubchen schwebend bis in die feinsten Bronchien und Alveolen tragen kann. Freilich fehlt es nicht an Autoren, die einen solchen Transport für unmöglich halten.

---

[1] Klipstein, Beziehungen zwischen Bakterien und Erkrankungen der Athmungsorgane. *Zeitschr. für klin. Medicin.* Bd. XXXIV.

[2] Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfläche. *Archiv für Hygiene.* 1888. Bd. VIII.

[3] C. Flügge, Ueber Luftinfection. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXV.

[4] Koeniger, Untersuchungen über die Frage der Tröpfcheninfection. *Ebenda.* Bd. XXXIV.



Claisse[1], Thompson und Hewlett[2] untersuchten die einzelnen Abschnitte des Respirationstractus auf ihren Bakteriengehalt, und fanden, je weiter nach unten, um so grössere Keimarmuth. Daraus ziehen sie den Schluss, dass die bakterientragenden Tröpfchen und Stäubchen alle in den oberen Luftwegen zurückgehalten werden.

In neuester Zeit sucht Saenger[3] durch Experimentaluntersuchungen zu beweisen, dass der inspirirte Luftstrom nicht in der Lage sei, Tröpfchen schwebend durch gewundene und gekrümmte Röhren fortzuführen. Saenger inspirirt Methylenblaulösung, die er mittels eines Siegle'schen Apparates zerstäubt hat, durch eine 1 ^{cm} breite Glasröhre, die 10 ^{cm} hinter der Einströmungsöffnung in einem Winkel von 110° geknickt ist. Nun stellt er fest, dass sich alle Tröpfchen der Methylenblaulösung an der ersten Knickung des Rohres niederschlagen, so dass an dieser Stelle das Rohr mit einem deutlichen blauen Schleier überzogen ist. Den Versuch überträgt er dann auf Menschen. Er lässt eine Versuchsperson den Siegle'schen Methylenblauspray inhaliren, und findet dann zwar im Rachen, aber nicht im Kehlkopf und an den Stimmbändern Tröpfchen der Methylenblaulösung. Mithin soll es wenig wahrscheinlich sein, dass Flüssigkeit in zerstäubtem Zustande weit über die ersten Bronchialverzweigungen hinaus gelangen kann.

Saenger's Behauptung erschien mir von vornherein nicht ganz einwandsfrei. Saenger war vielleicht nur dadurch zu seinen Resultaten gekommen, weil die Tröpfchen, mit denen er arbeitete, nicht fein genug waren, bezw. weil er nur die gröberen Tröpfchen in seinen Untersuchungen berücksichtigte. Immerhin war eine experimentelle Nachprüfung dieses Punktes erforderlich. Zu meinen Versuchen verwendete ich einen Buchner'schen[4] Versprayer, einen Apparat, den ich später noch vielfach benutzt habe, und dessen eingehende Beschreibung ich deshalb gleich folgen lassen will.

In der Tiefe eines, etwa 40 bis 50 ^{cm} hohen, stehenden Cylinders wird durch ein Gebläse ein nach oben gerichteter kräftiger Spray entwickelt, der seinen Ausgang durch ein in einem Gummistopfen im obersten Theile des Cylinders steckendes Glasrohr von etwa 1 ^{cm} Durchmesser findet. Dieses Glasrohr ist rechtwinkelig umgebogen. In der Tiefe des

---

[1] Claisse, Les infections bronchiques. *Thèse de Paris.* 1898.

[2] S. C. Thompson and R. T. Hewlett, The fate of microorganisme in inspired air. *Lancet.* 1896. — Ref. im *Centralblatt für innere Medicin.* 1896. Nr. 27.

[3] Saenger, Ueber die Inhalation zerstäubter Flüssigkeit. *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 21.

[4] H. Buchner, Einfacher Zerstäubungsapparat zu Inhalationsversuchen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1889. Bd. VI.



Cylinders wird Methylenblaulösung versprayt. Die ganz groben Tröpfchen treffen nun gegen den Gummistopfen und fallen wieder zurück. Feinere Tröpfchen dringen in das Glasrohr ein, vermögen hier aber auch nicht weiter als bis zu der rechtwinkeligen Knickung zu gelangen, wo sie sich in Form eines, auch von Saenger geschilderten durchsichtigen blauen Schleiers niederschlagen. Dagegen sieht man aus der Oeffnung des Glasrohres einen äusserst feinen, durchsichtigen Nebel austreten, dessen Richtung und Verlauf (etwa wie bei einer Tabakswolke) sich gut eine Strecke weit verfolgen lässt, der sich dann aber bald nach allen Richtungen ausbreitet. An einer vorgehaltenen Glaswand prallt der Nebel zurück und wird in eine andere Richtung abgelenkt.

Augenscheinlich besteht dieser Nebel aus Luft, gemengt mit unzähligen, allerfeinsten Tröpfchen von Methylenblaulösung.

Ich schloss nun an die Ausmündung des eben geschilderten Glasrohres mittels Gummischlauches ein sechsfach, stets unter Winkeln von etwa 90° geknicktes Glasrohr an. Auch aus der Oeffnung dieses Glasrohres trat derselbe feine Nebel, wie oben beschrieben, aus, während sich an den Knickungsstellen erst, nachdem der Apparat längere Zeit in Thätigkeit war, Niederschläge bildeten.

Dasselbe Spiel wiederholte sich, wenn ein, noch häufiger geknicktes und gewundenes Glasrohr vorgeschaltet wurde. Wurde in einiger Entfernung vor der Oeffnung desselben ein Objectträger aufgestellt, so bildete sich auf demselben nach einiger Zeit ein kleiner Tropfen von Methylenblaulösung und nach dem Verdunsten desselben liessen sich auf dem Objectträger mikroskopisch zahllose Methylenblaukrystalle nachweisen.

An der ersten Knickung hatten sich augenscheinlich alle gröberen Tröpfchen niedergeschlagen, und dort den, auch von Saenger in seinen Versuchen beobachteten Niederschlag gebildet. Die allerfeinsten Tröpfchen dagegen wurden zum grössten Theil durch den Luftstrom fortgeführt und auch durch Knickungen und Anprallen an Widerstände nicht aufgehalten.

Aehnliche Beobachtungen machten bereits frühere Autoren. William[1] benutzte zum Auffangen von Luftkeimen häufig geknickte und gewundene Glasröhren, die innen mit klebrigen Stoffen ausgekleidet waren, und durch die er die Luft hindurchsaugte. Spätere Untersucher, Gottschlich und Ficker[2], wiesen nach, dass die Methode insufficient war. Selbst wenn viele derartige Glasröhren mit äusserst zahlreichen Knickungen hinter

[1] N. William, Versuche über die Verbreitung der Cholerabacillen durch Luftströme. *Diese Zeitschrift.* 1893. Bd. XV.

[2] M. Ficker, Zur Methodik der bakteriologischen Luftuntersuchung. *Ebenda.* 1896. Bd. XXII.



einander geschaltet wurden, passirte ein gewisser Procentsatz von Keimen dieselben stets ungehindert.

So kann denn aus den Saenger'schen Versuchen nicht gefolgert werden, dass Flüssigkeit in fein zerstäubtem Zustande nicht tief in den Respirationstractus eindringen könne; allerdings ist das eindringende Flüssigkeitsquantum, auf das es beim praktischen Inhaliren wesentlich ankommt, vielleicht sehr gering.

Neuerdings hat Emmerich[1] darauf hingewiesen, dass die, bei den Sprayapparaten beobachteten Nebel vielfach gar nicht aus feinsten Tröpfchen bestehen, sondern dass letztere meist einer raschen Verdunstung anheimfallen. Dass indessen in meinem Versuche der beobachtete Nebel nicht etwa aus lauter Methylenblaukrystallen bestand, sondern thatsächlich aus Tröpfchen, geht aus dem regelmässigen, bereits angeführten Befunde hervor, dass auf einem vorgehaltenen Objectträger der Nebel nach einiger Zeit stets einen Tropfen bildete.

Uebrigens lässt sich auch zeigen, dass, wenn man statt Salzlösung destillirtes Wasser versprayt, dessen Tröpfchen nicht etwa sofort verdunsten, und keinen Nebel liefern, sondern es wird der gleiche Nebel in gleicher Intensität beobachtet, wie bei dem Versprayen von Salzlösungen.

Wenn somit auch die Möglichkeit eines Durchgangs von Luftkeimen durch enge gewundene Rohre zweifellos erwiesen ist, so fragt es sich doch, ob aus diesen Versuchen die gleiche Folgerung für die überaus engen und klebrigen Eingangswege des Respirationstractus von Menschen und Thieren gezogen werden darf. Besteht doch in weiten Kreisen die Meinung, dass die Luft beim Passiren dieser engen Eingangspforte sicher alle suspendirten Tröpfchen und Stäubchen auf den Schleimhäuten zurücklassen müsse.

Auch hierüber konnte ein Thierversuch Aufklärung geben, der eine Ergänzung des Versuchs mit dem vielfach geknickten Glasrohr bildete.

Zu diesem Zwecke wurde ein Kaninchen tracheotomirt. In den unteren Theil der durchschnittenen Trachea wurde eine Canüle eingelegt, um dem Thiere weiter die Athmung zu ermöglichen. Aber auch in den oberen, möglichst lang genommenen Theil der Luftröhre wurde eine Canüle eingebunden. Diese Canüle, die unter einem Winkel von 70° abgeknickt war, wurde durch einen Gummischlauch mit einem Ficker'schen Glasstaubfilter in Verbindung gesetzt. Hinter dem Filter aspirirte ich nun mit einem Gummiballon Luft, so dass also der aspirirte Luftstrom durch Nase bezw. Mund des Thieres, Pharynx, Kehlkopf, Trachea, Tracheal-

[1] Emmerich, Vergleichende Untersuchungen über die Leistung verschiedener Inhalationssysteme. *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 26.



canüle und zum Schluss durch das Ficker'sche Filter streichen musste. Das vorbereitete Thier wurde in die Mitte eines grossen, viereckigen Glaskastens von etwa 204 Liter Inhalt gesetzt. In diesen wurde durch ein Loch in halber Höhe des Glaskastens ein, mit dem Buchner'schen Versprayer erzeugter Spray geleitet, der, über den Kopf des Kaninchens fortstreichend an alle Wandungen des Glaskastens anprallte, und sich so allmählich ziemlich gleichmässig in dem Glaskasten vertheilte. Der Kopf des Kaninchens befand sich von dem Loch, durch das der Spray eintrat, etwa 50 ^{cm} entfernt und stand 15 bis 20 ^{cm} tiefer; die Längsaxe des Kopfes wurde senkrecht zu der Sprayrichtung gestellt, so dass also der Spray nicht direct auf Mund und Nase des Thieres auftraf, sondern zunächst an ihnen vorbeistrich. Das Material, welches zu der Erzeugung des Spray's verwendet wurde, war eine Bouillonabschwemmung mehrerer 24- bis 48-stündiger Prodigiosusculturen. (Diese Versuchsanordnung wurde in den meisten späteren Versuchen ebenfalls angewendet.)

Der Spray wurde 20 Minuten lang in Thätigkeit gesetzt, und während dieser Zeit gleichmässig mittels des Gummiballons 100 Mal aspirirt. Aus letzterem wurden bei jeder Compression 400 ^{ccm} Luft ausgetrieben. Mit den 100 Aspirationen wurden also in den 20 Minuten 40000 ^{ccm} oder 40 Liter Luft durch Mund, Nase, Trachea des Kaninchens und durch das Ficker'sche Filter durchgesaugt.

Von dem Glasstaubinhalt des Ficker'schen Filters wurden sodann Platten gegossen. Nach 24 Stunden waren auf diesen unzählbare Colonieen Prodigiosus gewachsen.

Bei diesem Versuche hatten also augenscheinlich mit Leichtigkeit zahllose feinste Tröpfchen die oberen Luftwege zu passiren vermocht.

Da das normale Athmungsvolumen eines mittelgrossen Kaninchens in 20 Minuten etwa 15 bis 20 Liter beträgt, so war bei diesem Versuche, wo 40 Liter aspirirt worden waren, nur etwa die doppelte bis dreifache Luftmenge, wie unter normalen Verhältnissen, durch die oberen Luftwege hindurchgetreten.

Die angeführten Versuche zeigen deutlich, dass auch bei normaler Athmung feinste Tröpfchen und Stäubchen, und an diesen haftend zahlreiche Keime, die oberen Luftwege durchfliegen, und mit dem inspirirten Luftstrom vermuthlich ungehindert bis in die Tiefen der Lunge, die feinsten Bronchi und Alveolen vordringen können.

In der That ist es durch frühere Versuche anderer Autoren und durch pathologisch-anatomische Befunde längst bekannt, dass feinste Stäubchen tief in die Lunge einzudringen vermögen. Als Beispiele seien die reichlichen Kohlenpigmentirungen der Lungen von Menschen, die sich viel in Industriebezirken aufgehalten haben und die sogenannte Steinhauerlunge



genannt. Den experimentellen Beweis lieferte namentlich Arnold[1] in seinen Untersuchungen über Staubinhalation.

Auch über das Eindringen von Mikroorganismen in die Lungen mit Stäubchen und Tröpfchen des inspirirten Luftstromes liegen bereits zahlreiche Versuche vor.

Buchner[2] liess in seinen bekannten Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfläche Thiere feinsten Staub und feinste versprayte Tröpfchen, die mit Milzbrandsporen und Milzbrandstäbchen versetzt worden waren, einathmen. Er stellte dann nicht nur fest, dass die Thiere an Milzbrand erkrankten, sondern wies die Milzbrandbacillen auch direct in den Lungen der Thiere nach. Zu dem Zwecke bettete er die kleingeschnittenen Lungenstückchen in Gelatine ein, und zeigte, dass aus fast allen Lungenstückchen Milzbrandcolonieen in beträchtlicher Zahl aufgingen. Gegen die Buchner'sche Beweisführung kann indess der Einwand erhoben werden, dass er zwischen Einathmung und Untersuchung auf Milzbrand zu lange Zeit verstreichen liess. Da er die Lungenstückchen nicht unmittelbar im Anschluss an die Einathmung untersuchte, konnte er die Möglichkeit eines Eindringens auf anderem Wege als dem Luftwege nicht gänzlich ausschliessen; ebenso war es bei seinen Versuchen nicht unmöglich, dass die Thiere milzbrandhaltiges Material während der Agone aspirirt hatten. Schliesslich war die Zahl der Bakterien, die er in den Lungen wiederfand, verhältnissmässig gering, so dass die Bedeutung der Luftwege als regelmässige Eingangspforte für Mikroorganismen zweifelhaft blieb.

Hildebrandt[3] machte Versuche mit aufgewirbelten Sporen von Aspergillus fumigatus, die er reichlich im Lungengewebe auffand.

Wysokowitsch[4] liess einer Anzahl von Kaninchen trocken verstäubtes Bakteriengemisch und versprayte Bakterienaufschwemmungen einathmen, und wies in einem grossen Procentsatz der Fälle in den Lungen eine gewisse Anzahl Keime der betreffenden Bakterienart nach. Er erhielt sowohl mit Thieren, die tracheotomirt worden waren und durch die Trachealcanüle athmeten, als mit solchen, die durch Zunähen der Nasen-

---

[1] J. Arnold, *Untersuchungen über Staubinhalation u. Staubmetastase.* Leipzig 1885.

[2] Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfläche. *Archiv für Hygiene.* 1888. Bd. VIII.

[3] Hildebrandt, Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und den Lungen aus. *Beiträge z. pathol. Anatomie* von Ziegler u. Nauwerck. Bd. II. — Ref. im *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. IV. Nr. 4.

[4] Wysokowitsch, Ueber die Passirbarkeit der Lungen für die Bakterien. *Mittheilungen aus Dr. Brehmer's Heilanstalt in Görbersdorf.* 1889.



löcher zu erschwerter Athmung durch den Mund veranlasst worden waren, als auch mit Thieren, die normal ohne Erschwerung athmeten, positive Resultate. Die Lungen seiner Thiere untersuchte er in Zeitabständen von 5 Minuten bis zu mehreren Tagen nach Abschluss des Versuches.

Vor Kurzem hat ferner im hiesigen Institut Stabsarzt Dr. Nenninger[1] Versuche ausgeführt, die dahin zielten, festzustellen, ob thatsächlich mit dem inspirirten Luftstrom feinste Tröpfchen, und an diesen haftend, Bakterien bis in die Enden des Respirationstractus, die feinsten Bronchien und Alveolen, schwebend getragen werden könnten. Die Versuche wurden derart angestellt, dass Nenninger Thiere in einem äusserst feinen Spray von Prodigiosusaufschwemmung eine kurze Zeit lang, etwa $^1/_2$ Stunde, athmen liess. Dann wurden die Thiere getödtet, die Lungen aseptisch herausgenommen, und mit den einzelnen Theilen der Lungen und dem Schleim aus dem Trachealsysteme Platten gegossen. Die Versuche hatten ein durchaus positives Ergebniss, d. h. es fand sich in den gegossenen Platten stets mehr oder weniger reichlich Prodigiosus. Nenninger's Versuche waren der Zahl nach nicht ganz zum Abschluss gelangt. Ausserdem könnte man gegen dieselben noch einen Einwand erheben: die zur Untersuchung nöthigen Lungentheile wurden dem Thiere erst nach dem Tode entnommen. Beim Tödten, welches durch Nackenstich geschah, verfallen die Thiere in eine gewisse, mit krampfhaften Zuckungen und Inspirationen verbundene Agone. Während dieser krampfhaften Agone konnte vielleicht eine Aspiration des keimhaltigen Mund- und Trachealschleimes in die Lungen erfolgen und dieser konnte die Uebersäung der Lungen mit Prodigiosuskeimen bewirkt haben. Ein Theil der Gegner der Keiminspirationstheorie führen gerade auf solche agonale Aspiration die positiven Befunde zurück, welche verschiedene Autoren bei der Untersuchung der Lungen von Schlachtthieren in grösserer Zahl als bei kleineren Thieren erhalten haben. Bei grösseren Schlachtthieren soll die länger dauernde Agone fast regelmässig dazu führen, dass einzelne Keime in die Lunge gelangen; bei kleineren Thieren lässt sich dagegen die Agone erheblich abkürzen, und hier bleibt daher häufig der positive Befund aus.

Eine erheblich grössere Sicherheit mussten die Resultate gewinnen, wenn es gelang, die Agone ganz auszuschliessen und die Entnahme der untersuchten Lungenstücke noch während des Lebens des Thieres und unter thunlichstem Fernhalten vertiefter Inspirationen zu bewirken.

[1] O. Nenninger, Ueber das Eindringen von Bakterien in die Lungen durch Einathmung von Tröpfchen und Staub. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.

Ich habe eine Reihe von dahin zielenden Versuchen angestellt, deren Beschreibung ich hier folgen lasse.

Als Versuchsmaterial benutzte ich den B. prodigiosus, der sich bereits in den Nenninger'schen Versuchen nach jeder Richtung als gut geeignet gezeigt hatte.

Selbstverständlich war es angezeigt, mit diesem Material die Luft stark zu übersättigen und einen Gehalt derselben an keimhaltigen Tröpfchen herbeizuführen, wie er für gewöhnlich nicht vorkommt. Um so erheblichere Ausschläge konnten in den einzelnen Versuchen erwartet werden. — Noch ein besonderer Umstand machte eine möglichste Steigerung der Keimzahl in den untersuchten Lungenstückchen wünschenswerth.

Die Ausführung der Versuche war technisch recht schwierig. Selbst bei äusserst vorsichtigem aseptischen Operiren und den grössten Cautelen von Seiten des Operirenden liess es sich nicht immer vermeiden, dass gelegentlich der eine oder andere Keim von aussen in das Operationsgebiet gelangte, so dass sich mitunter auch in der Leber und anderen Organen, die keimfrei sein mussten, vereinzelte Prodigiosuscolonieen vorfanden. Hätte ich nun in den untersuchten Lungentheilen nur wenige Keime vorgefunden, so hätte ich nie mit absoluter Sicherheit ausschliessen können, dass dieselben nicht durch irgend einen Fehler beim Operiren oder bei der Weiterbehandlung der zu untersuchenden Lungenstückchen in dieselben gelangt waren. Fand ich dagegen in den untersuchten Lungentheilen viele Tausende, sogar Hunderttausende von Bakterien, in den anderen Organen nur ganz vereinzelte, so konnten natürlich jene Unmassen von Keimen nicht auf technische Fehler zurückgeführt werden.

Um den hohen Gehalt der Luft an Keimen während des Versuches dauernd zu erhalten, richtete ich den Spray in den, bereits oben erwähnten, grossen Glaskasten, der nicht allzuschwer mit einem feinen Prodigiosusnebel vollkommen anzufüllen war, und in den dann die Versuchsthiere auf einige Zeit gesetzt wurden. — Ausserdem ermöglichte es der Glaskasten, mehrere Thiere gleichzeitig eine annähernd gleich keimhaltige Luft einathmen zu lassen, und mit ihnen Vergleichsversuche anzustellen.

Die Prodigiosusaufschwemmung stellte ich mir jedes Mal durch kräftige Abspülung von 6 bis 8 schrägen 1-bis 3 tägigen Agarculturen mit Bouillon oder Wasser her. Dieselbe wurde dann durch ein engmaschiges Drahtnetz filtrirt und kam nun in den Buchner'schen Versprayer. Der entwickelte Spray wurde durch ein in der Mitte der einen Kante befindliches Loch in den Glaskasten eingeleitet und zwar mittels eines beweglichen Glasrohres, so dass dadurch ermöglicht wurde, dem Spray eine beliebige Richtung zu geben und alle Gegenden des Kastens möglichst gleichmässig zu versorgen.

Die Versuchsthiere — Kaninchen — wurden in kleine, der Grösse des Thieres angepasste Blechkästen derart gesetzt, dass durch ein Loch in der einen Wand nur der Kopf hervorragte. (Die gleichen Blechkästen verwendete auch Nenninger zu seinen Versuchen.) In diesen Blechkästen kamen sie in den Glaskasten, so dass ihr Kopf sich etwa in der Mitte des Glaskastens befand, senkrecht zur Sprayrichtung stand und etwa 15 ^{cm} unter der Einströmungsöffnung, 40 bis 50 ^{cm} von ihr entfernt. Auf diese Weise wurde verhindert, dass Tröpfchen den Thieren etwa direct in Mund und Nase gesprayt wurden. Die Möglichkeit eines Herabfliessens der inspirirten Flüssigkeit, von der übrigens Alles in Allem während der gesammten Versuchsdauer — wie durch einen späteren Versuch bewiesen wurde — nur $^1/_8$ ^{ccm} eingeathmet wurde, in die Lungen wurde dadurch verhindert, dass der Kopf des Thieres am tiefsten, der Hinterkörper höher gestellt wurde.

Die Thiere wurden in dem Glaskasten 10 bis 30 Minuten gelassen. Darauf wurden sie herausgenommen, und der Blechkasten und der hervorragende Kopf mit Sublimat abgewaschen; nun wurden sie sofort auf ein Operationsbrett gespannt und das Operationsgebiet, Brust und Bauch, gründlichst mit Sublimat durchtränkt. Mit sterilen Instrumenten wurde durch einen Schnitt längs des Sternums und einem Querschnitt längs des Rippenbogens die Haut durchtrennt, dieselbe von dem Rippenbogen losgelöst und unter Anwendung neuer steriler Instrumente und aseptischer Cautelen ein kleines Fensterchen in den Brustkorb geschnitten. Durch dieses wurden dann rasch mehrere Stückchen der vorgezogenen Lunge abgeschnitten. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass das eine Stückchen vom äussersten Rand des Unter- oder Mittellappens oder von der äussersten Lungenspitze stammte, während das zweite grössere an beliebigem Orte aus den Lungen herausgeschnitten wurde. Das erstere, kleinere Stückchen war ungefähr $^1/_2$ Erbse gross und entsprach etwa $^1/_{200}$ bis $^1/_{300}$ der Gesammtlungen des Thieres (durch Wägung festgestellt).

Das grössere Stück entsprach annähernd $^1/_{60}$ bis $^1/_{80}$ der Gesammtlungen des Thieres. Durch anatomische Untersuchung wurde mehrfach ermittelt, dass sich grössere Bronchien in dem kleineren Stücke nicht befanden. Die aseptisch entnommenen Lungenstückchen wurden sofort in sterile Glasschälchen gelegt. Dann wurde das Thier durch Genickstich getödtet, und nun sogleich zur Controle ein Leberstück entnommen und ebenfalls in eine sterile Schale gebracht. In einem gesonderten, in letzter Zeit nicht zu Prodigiosusversuchen benutzten Zimmer wurde darauf die Weiterverarbeitung der Versuchsobjecte vorgenommen. Nachdem ich mich zu diesem Zwecke aufs Gründlichste desinficirt und auch die Kleidung gewechselt hatte, verrieb ich die Organtheile in kleinen, sterilen Mörsern



unter Zusatz geringer Mengen neutraler Bouillon möglichst fein zu einem emulsionsartigen Brei. Mit diesem wurden dann Agarplatten gegossen, die bei Zimmertemperatur oder im Brütofen von 22° gehalten wurden.

Meistens waren nach 24 bis 36 Stunden die Keime zu zählbarer Grösse herangewachsen, und wurden, falls es sich um eine geringere Anzahl handelte, mit der Lupe, bei grösserer Menge nach der Neisser'schen[1] mikroskopischen Zählmethode durch Auszählung von 30 Gesichtsfeldern gezählt. Da kleine Differenzen bei meinen Untersuchungen gänzlich belanglos waren, wurden die gewonnenen Keimzahlen stets abgerundet.

Die Operation wurde in allen Fällen derart beschleunigt, dass die krampfhaften Inspirationen, die nach Eröffnung der Pleurahöhlen auf Grund der zunehmenden CO_2-Intoxication der Thiere sich einzustellen pflegen, erst nach Herausnahme der gewünschten Lungentheile eintraten; sicher war dies wenigstens bei den stets zuerst entnommenen Stückchen der linken Lunge der Fall. Bei den meisten Versuchen gelang es aber auch, von beiden Lungen Theile herauszunehmen, ohne dass es im Verlauf des Versuches zu einer besonders vertieften oder krampfhaften Athmung gekommen wäre.

Nur bei wenigen Thieren wurden die Lungenstückchen erst kurz nach der Tödtung des Thieres entnommen; bei dieser wurde dann der Hinterkörper des Thieres sehr hoch gehalten, um nach Möglichkeit das Einfliessen von keimhaltiger Flüssigkeit in die Lungen auszuschliessen.

In einigen Versuchen unterliess ich das Zerreiben der herausgenommenen Organe im Mörser und verarbeitete dieselben nach Vorbild der früheren Autoren[2] durch Ausschütteln oder Zerquetschen in sterilen Petrischalen.

Bei letzterer Art der Behandlung erhält man offenbar nur diejenigen Keime isolirt, die sich in Bronchien oder Alveolen finden, die durch den Schnitt zufällig eröffnet werden, während alle anderen Keime aus den Lungenstückchen zu einer grossen Colonie auswachsen. Bei meinem Verfahren wurden dagegen möglichst viele Alveolen eröffnet und die in ihnen vorhandenen Keime so gründlich vertheilt, dass aus den einzelnen Keimen isolirte Colonieen hervorwuchsen. Die grosse Bedeutung dieses Verreibens wird weiter unten eine Tabelle zeigen, in der ich die Resultate gleich grosser Organtheile bei demselben Versuche, je nachdem sie verrieben wurden oder nicht, zusammengestellt habe. Ueberall bedeutet das Zeichen (+) unter der Rubrik „Verrieben“ = „im Mörser verrieben“ das Zeichen (—) = „ist nicht im Mörser verrieben“.

[1] M. Neisser, Die mikroskopische Plattenzählung und ihre specielle Anwendung auf die Zählung von Wasserplatten. *Diese Zeitschrift.* Bd. XX.

[1] Buchner, Nenninger u. s. w.



Der Gefahr, dass während des Verreibens eine Verunreinigung durch Prodigiosuskeime der Zimmerluft erfolgte, begegnete ich durch die oben geschilderten Vorsichtsmaassregeln; überdies hatte ich eine scharfe Controle in den gleichmässig behandelten Leberstückchen, die frei von Prodigiosus sein mussten, wenn meine Asepsis zuverlässig war.

Wurden die Thiere ausnahmsweise nicht im Glaskasten, sondern frei im Zimmer dem Prodigiosusspray ausgesetzt, so ergaben die Versuche, wie zu erwarten, sehr viel weniger scharfe Resultate.

Versuch I.

3. VI. 1901. Ein mittelgrosses Kaninchen wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Lungen- und Leberstückchen aseptisch herausgenommen, und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem
„ Milz: 2 Minuten post mortem.

Die Organe werden bis auf die Milz sämmtlich im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Aeusserste Spitze der linken Lunge	+	9 600
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	13 000
3	Aeusserste Spitze der rechten Lunge	+	7 600
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	39 000
5	Leber	+	0
6	Milz	—	0

Versuch II.

5. VI. 1901. Ein mittelgrosses Thier wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen, und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem
„ Milz: 2 Minuten post mortem.

Die Organe werden bis auf den grösseren Theil der rechten Lunge und bis auf die Milz sämmtlich im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Aeusserste Spitze der linken Lunge	+	17 000
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	61 000
3	Aeusserste Spitze der rechten Lunge	+	12 000
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	200
5	Leber	+	0
6	Milz	—	0



Versuch III.

7. VI. 1901. Ein mittelgrosses Kaninchen wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen, und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem
„ Milz: 2 Minuten post mortem.

Die Organe werden bis auf den grösseren Theil der rechten Lunge und bis auf die Milz sämmtlich im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	900
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	3900
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	+	1900
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	20
5	Leber	+	0
6	Milz	—	0

Versuch IV.

11. VI. 1901. Ein mittelgrosses Kaninchen wird im Glaskasten $^3/_4$ Stunden lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen, und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Organe werden bis auf den kleineren Theil der rechten Lunge im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	22 500
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	122 000
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	—	700
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	155 000
5	Leber	+	0

Versuch V.

14. VI. 1901. Ein mittelgrosses Kaninchen wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Organe werden bis auf den grösseren Theil der rechten Lunge sämmtlich im Mörser verrieben.



Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	125 000
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	500 000
3	Spitze der rechten Lunge	+	100 000
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	1 350
5	Leber	+	0

Versuch VI.

24. VI. 1901. Ein mittelgrosses Kaninchen wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Organe werden bis auf den grösseren Theil der linken Lunge sämmtlich im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	37 000
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	70
3	Spitze der rechten Lunge	+	66 000
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	118 000
5	Leber	+	0

Versuch VII.

29. VI. 1901. Das mittelgrosse Kaninchen wird im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang dem Prodigiosusspray ausgesetzt. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Organe werden sämmtlich im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	60 000
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	160 000
3	Spitze der rechten Lunge	+	46 000
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	290 000
5	Leber	+	10

Bei den folgenden 3 Versuchen fand der Glaskasten nicht Anwendung:

Versuch VIII.

21. V. 1901. Das mittelgrosse Kaninchen wird $^1/_4$ Stunde lang in einem kleinen Zimmer aus verschiedenen Entfernungen (30 bis 50 ^{cm}) angesprayt.



Der Kopf des Kaninchens ist dem Spray entgegen gerichtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 2 Minuten post mortem.

Keins der Organe wird im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Aeusserster Rand des Unterlappens der linken Lunge	—	0
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	zahlreiche
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	4
4	Leber	—	28

Versuch IX.

29. V. 1901. Das mittelgrosse Kaninchen wird in einem kleinen Zimmer $^1/_4$ Stunde lang aus verschiedenen Entfernungen (30 bis 100 ^{cm}) angesprayt. Der Kopf des Kaninchens ist dem Spray entgegen gerichtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: 1 Minute post mortem
„ Leber: 2 Minuten post mortem.

Keins der Organe wird im Mörser verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	—	zahlreich
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	„
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	„
4	Leber	—	4

Versuch X.

1. VI. 1901. Das mittelgrosse Kaninchen wird in einem kleinen Zimmer $^1/_4$ Stunde lang aus möglichst verschiedenen Entfernungen angesprayt. Der Kopf des Kaninchens ist dem Spray entgegen gerichtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: 1 Minute post mortem
„ Leber: 2 Minuten post mortem.

Von den Organen wird nur der kleinere Theil der linken Lunge verrieben.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	360
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	15
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	30
4	Leber	—	2



Es folge noch eine kurze Zusammenstellung der Resultate bei gleichgrossen Lungenstückchen desselben Versuches, je nachdem dieselben im Mörser verrieben wurden oder nicht:

Nr. des Versuches		Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscol.
II	a	Grösserer Theil der linken Lunge	+	61 000
	b	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	200
III	a	Grösserer Theil der linken Lunge	+	39 000
	b	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	20
IV	a	Spitze der linken Lunge	+	22 500
	b	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	—	700
V	a	Grösserer Theil der linken Lunge	+	500 000
	b	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	1 350
VI	a	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	118 000
	b	Grösserer Theil der linken Lunge	—	70

Bei fast allen oben mitgetheilten Versuchen zeigte sich also, dass bei Einathmung stark keimhaltiger Luft unmittelbar nachher die Keime in reichlichster Zahl in den Lungen wiederzufinden waren.

Aller Wahrscheinlichkeit nach sind diese Keime auf dem Luftwege bis in die Lunge gelangt.

Gegen einen Transport auf dem Lymphweg spricht durchaus die kurze Dauer der Versuche. Es ist nicht anzunehmen, dass so grosse Bakterienmengen innerhalb weniger Minuten in den Lymphstrom — etwa von den Tonsillen aus — eingedrungen und in ihm bis in die Lungen gelangt seien. Ausserdem wird dieser Transportweg durch einen Versuch, welcher weiter unten berichtet werden soll, ausdrücklich ausgeschlossen.

Der Umstand, dass es bei den meisten Versuchen mit Sicherheit gelang, vertiefte oder krampfhafte Inspirationen zu vermeiden, macht auch einen Transport durch Aspiration von Trachealschleim durchaus unwahrscheinlich. Ein Vordringen in die Lungen durch allmähliche Fortbewegung in dem Schleim an den Wänden des Respirationstractus entlang würde sich mit der kurzen Dauer der Versuche nicht in Einklang bringen lassen. Dagegen ist bereits durch besondere, oben geschilderte Versuche erwiesen, dass der Inspirationsstrom in der That im Stande ist, in seinem axialen Theil suspendirte feinste Partikelchen durch die verschlungenen Wege des Respirationstractus hindurchzuführen. Wir werden nach dieser Erfahrung und auf Grund der grossen Zahl der Keime, die bei den letztgeschilderten Versuchen aus den Lungen der Versuchsthiere ge-



wachsen sind, nichts anderes annehmen können, als dass diese Keime sämmtlich oder grösstentheils der Inspirationsluft entstammen.

Nun athmeten allerdings meine Versuchsthiere in einer Atmosphäre, deren Keimgehalt den unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden jedenfalls sehr bedeutend überstieg. In Folge dessen könnte man den Einwand erheben, dass gegenüber einer derartigen Uebersättigung der Luft mit Tröpfchen und Keimen die das Eindringen in die Lunge für gewöhnlich verhindernden Apparate sozusagen insufficient geworden waren und das Durchdringen eines kleinen Bruchtheils der inspirirten Keimen nicht hatten verhindern können. Es kam also darauf an, einigermaassen die Grösse des in die Lungen aufgenommenen Bruchtheils von Keime kennen zu lernen. War derselbe trotz der absolut grossen Ziffern gegenüber der Gesammtzahl der inspirirten Keime verschwindend gering, so konnte allerdings nur schwer ein Schluss auf normale Verhältnisse gezogen werden. War aber ein nicht unerheblicher Bruchtheil der Keime aus der übermässig keimreichen Luft in den Lungen verblieben, so durfte man folgern, dass auch unter normalen Verhältnissen ein gewisser Theil der stets in der Einathmungsluft vorhandenen Keime die feinsten Bronchien und die Alveolen erreicht.

Es erschien mir daher geboten, durch einen besonderen Versuch über diese quantitativen Beziehungen zwischen Keimgehalt der Lungen und Keimgehalt der Inspirationsluft Aufklärung zu verschaffen.

Da es nicht darauf ankam, das Procentverhältniss der bis in die Lunge gelangenden Keime genau zu berechnen, sondern nur eine ganz ungefähre Schätzung desselben vorzunehmen, so war die Versuchsanordnung eine relativ einfache. Die grosse Menge der Versuche, bei denen die untersuchten Lungenstückchen aus den verschiedensten Theilen der Lunge entnommen wurden, ergab, dass die Keimzahlen der Lungenstückchen im Allgemeinen den Grössenverhältnissen derselben entsprachen; so liess sich ohne allzu grosse Fehlerquelle leicht aus einem oder mehreren untersuchten Lungenstückchen die Gesammtzahl der in die Lungen aufgenommenen Keime berechnen. Dazu wurde das Gewicht der untersuchten Lungenstückchen und der Gesammtlungen des Thieres festgestellt, und mit der gefundenen Verhältnisszahl zwischen Gesammtlungen und untersuchten Lungenstückchen die Keimzahl des letzteren multiplicirt. So erhielt ich die Gesammtmenge der in die Lungen gelangten Keime.

Die Gesammtmenge der Keime, die das Thier einathmete, liess sich aus dem Keimgehalt des verwendeten Sprays berechnen. Ich brauchte nur den Keimgehalt der zu dem Spray verwendeten Prodigiosusaufschwemmung zu ermitteln, dann festzustellen, wie viel Aufschwemmung



versprayt worden war, um zu wissen, wie viel Keime insgesammt mit versprayt worden waren.

Den Keimgehalt der Prodigiosusaufschwemmung stellte ich fest, indem ich von dieser 1 Tropfen (Tropfengrösse = $^1/_{16}$ ccm) in 10 ccm Bouillon einbrachte, von dieser Verdünnung wieder einen Tropfen in 10 ccm Bouillon, und so fort noch mehrere Verdünnungen ansetzte. Von diesen wurden dann Platten gegossen und die Colonieen gezählt. Die geringeren und die stärkeren Verdünnungen ergaben, wie nicht anders zu erwarten, gewisse Differenzen der Gesammtkeimzahl; doch waren dieselben nicht so erheblich, dass nicht eine Mittelzahl statthaft gewesen wäre; und diese betrug 1000000000 Keime in 1 ccm.

Durch Abwägen der Aufschwemmung vor und nach der Versprayung wurde 1·0 grm als der, während des Versuches stattgehabte Verlust, d. h. als die, zur Versprayung gelangte Aufschwemmung ermittelt.

Mit diesem 1 ccm waren also insgesammt etwa 1000000000 Keime zur Versprayung gelangt.

Augenscheinlich hatte aber das Versuchsthier keineswegs alle diese Keime einathmen können.

Wie oben bereits geschildert, wurde der Spray in einen Glaskasten von 204 Liter Inhalt gerichtet. Da die Richtung des Sprays fortwährend gewechselt wurde, er ausserdem zuerst gewöhnlich gegen die gegenüberliegende Glaswand anschlug, an der er nach allen Seiten reflectirt wurde, konnte angenommen werden, dass die Luft in dem Glaskasten annähernd gleichmässig mit Prodigiosuskeimen erfüllt, dass aber ausserdem deren Zahl durch Absetzen an den Wandungen nicht unerheblich vermindert war.

In 1 Liter Luft waren also höchstens $\frac{1000000000}{204}$ Keime, = etwa 5000000 Keime enthalten gewesen. Nun beträgt das durchschnittliche Athmungsvolumen eines Kaninchens in 1 Stunde etwa 50 Liter. In der $^1/_2$ Stunde, die sich das Kaninchen im Kasten befand, athmete dasselbe also etwa 25 Liter Luft und mit diesen höchstens 25×5000000 Keime = 125000000 Keime ein.

Die Anzahl der wirklich in die Lungen des Thieres gelangten Keime ergab der folgende Versuch:

Versuch XI.

8. VII. 1901. Das mittelgrosse Kaninchen athmet im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang den eben besprochenen Prodigiosusspray ein. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Organe werden im Mörser verrieben.



Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	13 000
2	Grösseres Stück der linken Lunge	+	72 000
3	Leber	+	0

Durch Wägung wurde festgestellt, dass das Organ I, die Spitze der der linken Lunge, etwa $^1/_{300}$ der Gesammtlungen des Thieres, das Organ II, der grössere Theil der linken Lunge, etwa $^1/_{80}$ der Gesammtlungen des Thieres darstellte. Aus den 13000 Keimen des Organ I würde sich mithin der Keimgehalt der Gesammtlungen auf $300 \times 13000 = 3900000$ Keime berechnen. Aus den 72000 Keimen des Organ II würde sich der Keimgehalt der Gesammtlungen auf $80 \times 72000 = 5760000$ Keime berechnen. Als Keimgehalt der Gesammtlungen rechne ich den Durchschnitt zwischen beiden Zahlen, etwa 4·5 Millonen.

Von den insgesammt eingeathmeten 125000000 Keimen würden also die bis in die Lungen gedrungenen Keime nahezu 4 Procent ausmachen.

Dabei muss immer noch berücksichtigt werden, dass es mir selbst bei der Methode, die Organe im Mörser zu zerkleinern, wohl schwerlich gelungen sein dürfte, alle in den Lungen befindlichen Keime zu Tage zu fördern.

Das Resultat meiner Untersuchungen ist somit Folgendes: Bei hohem Keimgehalt der Luft gelangen mit der Inspirationsluft sehr zahreiche Bakterien bis in die Lungen. Die Zahl der eindringenden Bakterien entspricht einem ansehnlichen Procentsatze der eingeathmeten Keime. Es liegen keine Gründe dafür vor, anzunehmen, dass bei erheblich geringerem Keimgehalt der Luft das Procentverhältniss der bis in die Lungen gelangenden Keime ein wesentlich anderes ist. Unter allen Verhältnissen werden wir damit rechnen müssen, dass ein Theil der in der Luft schwebenden Keime bis in die Alveolen und feinsten Bronchien der Lunge gelangt.

Nachdem obige Untersuchungen einen Einblick in die Bedeutung der Luftinfection der Lungen gewährt haben, taucht die Frage auf, ob die Aussenluft das einzige Medium darstellt, aus dem Keime mit dem Inspirationsstrome bis in die Lungen getragen werden können. Wissen wir doch, dass sich im Schleim des Mundes, der Nase und des Rachens, ebenso im krankhaften Secret des Kehlkopfes, der Trachea und der Bronchien eine reichliche Bakterienflora findet. Sollte diese nicht hier und da ebenfalls Anlass zum Eindringen von Keimen in die Lunge geben?



Die Luftströme, die an den feuchten Flächen der Nase, des Pharynx und des Kehlkopfes vorbeistreichen, sind keineswegs sehr schwach; nach Nenninger's[1] Berechnung haben sie an einzelnen Stellen eine ganz bedeutende Intensität (beim Menschen 7 bis 8 ^{m} in der Sec.). So starke Luftströme sind sicherlich in der Lage, feinste Tröpfchen von dem bakterienhaltigen Schleim dieser Theile des Respirationstractus loszureissen, die dann tief in die Lunge eindringen und zur Vermehrung des Bakteriengehaltes der Lunge beitragen können.

Auch diese Möglichkeit ist bereits in der Nenninger'schen Arbeit hervorgehoben. Beim Durchstreichen des mit einer Geschwindigkeit von 7 bis 8 ^{m} pro Sec. die engsten Stellen des Einganges zum Respirationstractus passirenden Luftstromes durch die Schleimansammlungen des Nasenrachenraumes, des Kehlkopfes u. s. w. muss es leicht vorkommen, dass feinste Tröpfchen aus den zersprengten Schleimmassen losgelöst und in die Tiefe geführt werden.

Nenninger hat auch bereits einen Versuch mitgetheilt, bei dem ein solches Mitreissen von künstlich in die Mundhöhle gebrachten Keimen in der That stattgefunden hat. Es erschien indess wünschenswerth, den Ausfall dieses Experimentes noch durch einige weitere Versuche zu sichern.

Im Hinblick hierauf stellte ich eine grössere Reihe von Versuchen an, um Klarheit über die Invasion von Keimen in die Lungen auf diesem Wege zu erhalten.

Ich ging von der Annahme aus, dass namentlich bei dem mehr oder weniger zähen Secret des pharyngolaryngealen Raumes häufig die Gelegenheit zu Blasenbildung oder Fadenziehung gegeben ist. Beim Zerplatzen solcher Blasen unter dem Einfluss kräftiger inspiratorischer Luftstösse werden sich leicht feinste Tröpfchen bilden können, die in die tieferen Lungenpartieen verschleudert werden.

In gleicher Weise kann man im Gebiete von Trachea und Bronchien das Mitreissen feinster, bakterienhaltiger Tröpfchen in den Fällen erwarten, wo bakterienführende Schleimmassen das Luftröhrensystem an irgend einer Stelle erfüllen, wie dies bei zahlreichsten Krankheiten, z. B. Tuberculose, Pneumonie, Bronchitis u. a. gewiss häufig eintritt.

In meinen Versuchen brachte ich stark bakterienhaltiges Material in den Mund und Rachen eines Versuchsthieres, liess dann das Thier eine Zeit lang athmen — und zwar entweder unter Vermeidung vertiefter Inspirationen oder unter absichtlicher Veranlassung zu solchen, — und untersuchte schliesslich die Lunge auf Anwesenheit von Bakterien. Dabei

[1] O. Nenninger, Ueber das Eindringen von Bakterien in die Lunge durch die Einathmung von Tröpfchen und Staub. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.



beabsichtigte ich noch, die Blasenbildung unter Anwendung einer stark blasenbildenden Substanz künstlich nachzuahmen; als solche benutzte ich theils Seifenschaum, theils zu Schaum geschüttelte Bouillon; als geeignetes Bakterienmaterial erwies sich wieder der Prodigiosus.

Eine Verreibung der Lungenstücke fand bei diesen Versuchen keine Anwendung. Ich verzichtete auch auf eine genauere Zählung der Colonieen und begnügte mich mit allgemeineren Ausdrücken, wie zahlreich, reichlich, unzählbar u. s. w., bemerke jedoch ausdrücklich, dass ich darunter einen ganz erheblich stärkeren Keimgehalt verstand, als er z. B. einmal bei einem Leberstück als Verunreinigung in Gestalt von 40 Colonieen Prodigiosus auftrat. Bei so geringem Keimgehalt fand jedes Mal eine genaue Zählung der Colonieen statt.

Die Organe wurden ausserdem meist erst nach dem Tode des Thieres, der durch Nackenstich herbeigeführt wurde, herausgenommen. Bei der Tödtung wurde das Thier an den Hinterpfoten hochgehalten und dann auf ein schrägstehendes — so dass der Kopf nach unten hing — Sectionsbrett aufgespannt, um möglichst eine Aspiration oder ein Herabfliessen von Schleim in die Lungen auszuschliessen.

Die Herausnahme und Verarbeitung der Lungenstückchen geschah in derselben Art und Weise, wie bei den oben geschilderten Versuchen.

Bei einem Theil der Versuche wurde die Athmung der Thiere künstlich erschwert. Dies geschah dadurch, dass ihr Kopf in ein Tuch eingehüllt wurde, wodurch die Thiere zu vertieften Athemzügen gezwungen wurden.

Als keimhaltiges Material wurde entweder eine Prodigiosusaufschwemmung benutzt, die mit etwas Seife versetzt und zu Schaum geschüttelt worden war, oder direct Prodigiosuscultur, so, wie sie auf Agarplatten gewachsen war. Mit diesen beiden Materialien wurden den Thieren im Verlauf des Versuches öfters mit Wattetampons — so wie sie auf der Diphtheriestation des hygienischen Institutes Breslau Verwendung finden — Mund und Rachen gründlich ausgewischt.

Bei mehreren Versuchen benutzte ich eine Bouillonaufschwemmung, die ich den Thieren in kleiner Menge in den Mund einlaufen liess.

Versuch XII.

29. IV. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während der Dauer von $2^1/_2$ Stunden alle 20 Minuten Prodigiosusseifenschaum in Mund und Rachen gebracht. 10 Minuten nach der letzten Einbringung wird das Thier durch Nackenstich getödtet. Darauf werden schnell die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge:	5	Minuten post mortem
„ rechte Lunge:	10	„ „ „
„ Leber:	7	„ „ „

Die Athmung wurde während des Versuches künstlich vertieft.



Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Aeusserster Rand des Unterlappens der linken Lunge	—	3
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	sehr reichlich
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	sehr reichlich
4	Leber	—	3

Zwei weitere Versuche, die in gleicher Weise ausgeführt wurden, fielen gänzlich negativ aus.

Versuch XIII.

29. IV. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während der Dauer von 2 Stunden alle 20 Minuten Prodigiosuscultur in Mund und Rachen gebracht 25 Minuten nach der letzten Einbringung wird das Thier durch Nackenstich getödtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: 5 Minuten post mortem
„ Leber: 8 „ „ „

Die Athmung wurde während des Versuches nicht künstlich erschwert, vertiefte Inspirationen wurden möglichst vermieden.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	—	5
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	sehr reichlich
3	Leber	—	0

Zwei weitere Versuche, die in gleicher Weise ausgeführt wurden, fielen negativ aus.

Versuch XIV.

1. V. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während der Dauer von $2^1/_2$ Stunden alle 15 Minuten Prodigiosus-Bouillonaufschwemmung in den Mund eingegossen. 3 Minuten nach der letzten Einbringung wird das Thier durch Nackenstich getödtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: 3 Minuten post mortem
„ rechte Lunge: 5 „ „ „
„ Leber: 8 „ „ „

Die Athmung wurde während des Versuches nicht künstlich erschwert, vertiefte Inspirationen wurden möglichst vermieden.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	—	unzählbar
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	„
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	„
4	Leber	—	0



Versuch XV.

3. V. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während des Verlaufes von 6 Stunden alle Stunden Prodigiosus-Bouillonaufschwemmung in den Mund eingegossen. 3 Minuten nach der letzten Einbringung wird das Thier durch Nackenstich getödtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: 3 Minuten post mortem
„ rechte Lunge: 5 „ „ „

Die Athmung des Thieres wird künstlich erschwert und vertieft.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	—	sehr reichlich
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	unzählbar
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	sehr reichlich

Versuch XVI.

3. V. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während des Verlaufes von 6 Stunden alle Stunden Prodigiosus-Bouillonaufschwemmung in den Mund eingegossen. 3 Minuten nach der letzten Einbringung wird das Thier durch Nackenstich getödtet. Dann werden die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: 3 Minuten post mortem
„ rechte Lunge: 5 „ „ „
„ Leber: 8 „ „ „

Die Athmung wird während des Versuches nicht künstlich erschwert, vertiefte Inspirationen werden möglichst vermieden.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	—	1
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	reichlich
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	—	ziemlich reichlich
4	Leber	—	0

Versuch XVII.

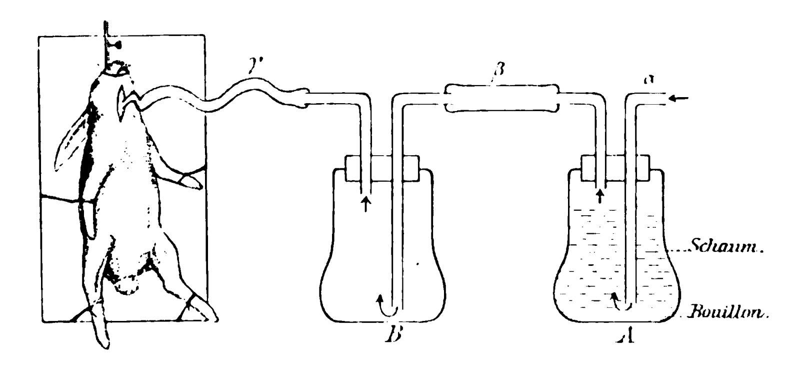
7. V. 1901. Dem mittelgrossen Kaninchen wird während der Dauer von $^1/_2$ Stunde alle 10 Minuten Prodigiosus-Bouillonaufschwemmung in den Mund eingegossen. Dann werden während des Lebens des Thieres die Organe aseptisch herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

Die Athmung wird während des Versuches nicht künstlich erschwert, vertiefte Inspirationen werden möglichst vermieden.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	—	sehr reichlich
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	unzählbar
3	Leber	—	0

Durch ein weiteres Experiment versuchte ich noch dem Einwand zu begegnen, dass die Bakterien vom Naso-Pharyngealraum aus vielleicht durch die Tonsille und den Lymphstrom in die Lunge gelangt seien. Aus dem Versuch sollte hervorgehen, dass die Uebersäung der Lungen mit Keimen bei Respiration durch keimhaltigen Schaum hindurch auch stattfand, wenn letzterer mit dem Pharynx gar nicht in Berührung gekommen war. Dies liess sich dadurch erreichen, dass ich ein tracheotomirtes Thier durch ein Erlenmeyer'sches Kölbchen, in welchem sich der Seifenschaum befand, athmen liess. Die Möglichkeit, dass keimhaltiges Material in die Lungen hätte herablaufen oder aspirirt werden können, liess sich dadurch ausschliessen, dass das Erlenmeyerkölbchen erheblich tiefer gestellt wurde, als die Trachealcanüle, so dass ein Herabfliessen ausgeschlossen war. In einem zwischen Erlenmeyerkölbchen und Trachealcanüle eingeschalteten Glasröhrchen liess sich ausserdem eine etwaige Aspiration von keimhaltiger Flüssigkeit direct beobachten.



Die Versuchsanordnung war demnach folgende: Das Kaninchen (*C*) wurde tracheotomirt, und die Trachealcanüle durch Gummischlauch mit 2 hintereinander geschalteten Erlenmeyerkölbchen (*A* u. *B*) verbunden.

Kölbchen *A* enthielt eine Prodigiosus-Bouillonaufschwemmung, die durch Schütteln in Schaum verwandelt wurde. Wenn das Thier nun athmete, so drang der inspiratorische Luftstrom durch das Rohr α, durch den Schaum im Kölbchen *A* hindurch in dem Glasrohr β zunächst bis in den Kolben *B*. Hier setzte sich alles, was von Bläschen und gröberen Tröpfchen mitgerissen wurde, ab, und nur die feinsten Tröpfchen drangen durch das Rohr γ und die Trachealcanüle in das Thier ein. Durch die

Glaswände des Rohres γ hindurch konnte beobachtet werden, ob gröbere Flüssigkeitstheile mitgerissen wurden, oder ob sich etwa Flüssigkeit an den Wänden des Rohres entlang bewegte. Dies wurde nicht festgestellt.

Versuch XVIII.

9. V. 1901. Das mittelgrosse, tracheotomirte Kaninchen athmet in der eben beschriebenen Weise $^1/_4$ Stunde lang durch Prodigiosusschaum hindurch. Dann werden theilweise noch während des Lebens des Thieres die Organe herausgenommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: 1 Minute post mortem
„ Leber: 3 Minuten post mortem.

Die Athmung des Thieres ist natürlich erschwert und vertieft, aber nicht krampfhaft.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	—	unzählbar
2	Grösserer Theil der linken Lunge	—	„
3	Aeusserster Rand des Unterlappens der rechten Lunge	—	reichlich
4	Leber	—	0

Trotz der kurzen Versuchsdauer von 15 Minuten war eine Uebersäung der Lungen mit Prodigiosuskeimen zu Stande gekommen. Die Einwände, dass etwa der Lymphweg oder Aspiration von Flüssigkeit von Bedeutung gewesen wären, liessen sich bei diesem Versuche vollkommen ausschliessen. Allerdings hatte sich eine vertiefte Athmung nicht vermeiden lassen und es ist wohl zweifellos, dass sich je nach der Tiefe der Inspiration, je nach dem zufälligen Bakterienreichthum und nach den Feuchtigkeitsverhältnissen der Wandungen des Respirationstractus mehr oder weniger quantitative Differenzen in der Infection der Lunge ergeben werden. Auch mögen quantitativ zwischen Thier und Mensch nicht gleiche Verhältnisse bestehen. Allein trotzdem wird ein principieller Unterschied zwischen flacheren und tieferen Inspirationen und zwischen Mensch und Thier schwerlich bestehen, und es wird daher aus den Ergebnissen der vorstehenden Untersuchungen der Schluss gezogen werden müssen, dass auch beim Menschen mehr oder weniger oft ein derartiges Springen von bakterienhaltigen Blasen und ein Losreissen feinster Tröpfchen von dem reichlich bakterienhaltigen Schleim des Respirationstractus in die Lungen hinein vorkommen kann.

Auch für manche Krankheitserreger wird diese Art der Verschleppung in die feineren Luftwege Geltung haben. Wie oben bereits erwähnt,

passirt bei zahlreichen Krankheiten der Lunge die Luftwege ein stark keimhaltiges Sputum, das in der Trachea und in den Bronchien Gelegenheit giebt zur Bildung von Membranen und Blasen, deren Springen unter dem Einfluss des inspiratorischen Luftstromes von dem Kliniker geradezu auscultatorisch constatirt wird. Dabei werden jedenfalls Tröpfchen mit Krankheitserregern in viele Theile der Lunge verschleppt. Namentlich wird dies der Fall sein bei der Phthise, wo ausserdem die Tröpfchen, mit denen der Phthisiker beim Husten seine Umgebung erfüllt, vom Patienten selbst am leichtesten durch die folgenden Inspirationen wieder eingeathmet und beladen mit Tuberkelbacillen zu bisher intacten Theilen der Lunge hingeführt werden.

Trotzdem ist es nun aber eine bekannte Thatsache, dass sich beim Phthisiker die Tuberculose nur äusserst selten plötzlich über die gesammte Lunge ausbreitet. Auch von der Pneumonie und anderen Lungenerkrankungen wissen wir, dass sie nur über verhältnissmässig kleine Lungenabschnitte sich erstrecken, während nach den vorstehenden Untersuchungen die Pneumokokken jedenfalls auch in gesunde Lungentheile verstreut werden. Ja, trotzdem auch bei dem Gesunden offenbar stets reichlich Keime bis in die Alveolen und feinsten Bronchien eindringen und wir eine reichliche Bakterienflora der Lungen erwarten müssten, sind, wie zahlreiche sterile Sectionen beweisen, beim Gesunden die Lungen meist keimfrei oder annähernd keimfrei, enthalten jedenfalls durchaus nicht den Bakterienreichthum, welcher der Zahl der eingedrungenen Keime entsprechen würde.

Für diese Widersprüche giebt es nur eine Erklärung. Nicht jeder, in die Lungen gelangte Keim kann sich in ihnen krankheitserregend oder vermehrungsfähig erweisen. Die Keimarmuth der Lungen kann bei dem reichlichen Eindringen von Keimen ihren Grund nur in einer überaus schnellen Beseitigung der eingedrungenen Keime haben.

In welchem Maasse und mit welcher Schnelligkeit diese Beseitigung der Keime aus der Lunge erfolgt, darüber wollte ich mich zunächst durch einige Versuche orientiren.

Die Versuchsanordnung war folgende: Ich liess zwei Versuchsthiere eine annähernd gleich grosse Anzahl von Keimen einathmen, stellte dann bei dem einen durch sofortige Untersuchung der Lungen die ungefähre Zahl der aufgenommenen Keime fest und ermittelte bei dem anderen erst nach einer gewissen Zeit — während welcher das Thier aus der keimhaltigen Atmosphäre entfernt und sich selbst überlassen wurde — die Zahl der noch vorhandenen Keime. Aus einem einzelnen Versuch derart durfte kein Schluss gezogen werden, da bei Verwendung zweier Versuchsthiere ein mehr oder weniger grosser Unterschied in der in die Lungen

eingedrungenen Keimmenge nicht auszuschliessen war. Fiel jedoch die Mehrzahl der Versuche nach einer bestimmten Richtung hin deutlich positiv aus, so berechtigte dies wohl zu verallgemeinerten Schlüssen. Bedingung war natürlich die Verwendung eines, auch gegen die höhere Temperatur des Thierkörpers einigermaassen widerstandsfähigen Materiales. Als solches war wiederum zunächst der Prodigiosus ausgezeichnet geeignet, da ja bekannt ist, dass er sich selbst bei 37° gut vermehrt.

Erforderlich für eine einigermaassen gleichgrosse Keimaufnahme seitens beider Thiere war ferner die Verwendung gleichgrosser Thiere und eine gleichmässig mit keimhaltigen Tröpfchen erfüllte Luft, welche beide Thiere einathmeten. Letzteres wurde durch Verwendung des oben benutzten Glaskastens ermöglicht, in den beide Thiere gleichzeitig gesetzt wurden; ihr Platz im Kasten wurde während des Versuches noch mehrfach gewechselt.

Von den nun folgenden Versuchen fanden die jedesmaligen Controlversuche, bei denen das Thier unmittelbar im Anschluss an die Einathmung untersucht wurde, bereits oben als Versuch III, IV, V, VI Erwähnung.

Versuch XIX.

7. VI. 1901. Zwei gleichgrosse Kaninchen A und B athmen im Glaskasten 1/2 Stunde lang den Prodigiosusspray ein. Ihr Platz wird mehrfach gewechselt. Das Kaninchen A wird in unmittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen B wird sofort in's Freie gesetzt. Erst 1 1/4 Stunden nach Schluss der Einathmung werden ihm gleichgrosse Lungenstückchen, wie Kaninchen A entnommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

A. (III.)

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	900
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	39 000
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	+	1 900
4	Leber	+	0

B.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	90
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	1300
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	+	120
4	Leber	+	0



B_1 (d. h. die, bei Organ 1 des Kaninchens B gefundene Keimzahl) ist also $= \frac{1}{10}$ A_1 (d. h. der zehnte Theil der bei Organ 1 des Kaninchens A gefundenen Keimzahl).

$$B_2 \text{ ist also} = \frac{1}{13} A_2$$
$$B_3 \text{ „ „ } = \frac{1}{16} A_3.$$

Nehmen wir den Durchschnittswerth aus allen 3 Zahlen als maassgebend an, so zeigt sich, dass bei Kaninchen B etwa noch $\frac{1}{10}$ der von A aufgenommenen Keime vorhanden war.

Versuch XX.

11. VI. 1901. Zwei gleichgrosse Kaninchen C und D athmen im Glaskasten $\frac{1}{2}$ Stunde lang den Prodigiosusspray ein. Ihr Platz wird mehrfach gewechselt. Das Kaninchen C wird in unmittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen D wird sofort in's Freie gesetzt. Erst 2 Stunden nach Schluss der Einathmung werden ihm gleichgrosse Lungenstückchen wie C entnommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

C. (IV.)

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	22 500
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	122 000
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	155 000
4	Leber	+	0

D.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	2800
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	7100
3	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	7700
4	Leber	+	0

$$D_1 \text{ ist also} = \frac{1}{8} C_1$$
$$D_2 \text{ „ „ } = \frac{1}{17} C_2$$
$$D_3 \text{ „ „ } = \frac{1}{22} C_3.$$

Nehmen wir den Durchschnittswerth aus allen 3 Zahlen als maassgebend an, so zeigt sich, dass bei Kaninchen D etwa noch $\frac{1}{13}$ der von C aufgenommenen Keime vorhanden war.

Versuch XXI.

14. VI. 1901. Zwei gleichgrosse Kaninchen E und F athmen im Glaskasten $\frac{1}{2}$ Stunde lang den Prodigiosusspray ein. Ihr Platz wird mehrfach gewechselt. Das Kaninchen E wird in unmittelbarem Anschluss an den



Versuch untersucht. Kaninchen F wird sofort in's Freie gesetzt. Erst 6 Stunden nach Schluss der Einathmung werden ihm gleichgrosse Lungenstückchen wie Kaninchen E entnommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

E. (V.)

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	125 000
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	500 000
3	Leber	+	0

F.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	400
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	700
3	Leber	+	0

F_1 ist also $= {}^1/_{312}\ E_1$
F_2 „ „ $= {}^1/_{718}\ E_2$

Nehmen wir den Durchschnittswerth aus beiden Zahlen als maassgebend an, so zeigt sich, dass bei Kaninchen F etwa noch $^1/_{400}$ der von E aufgenommenen Keime vorhanden war.

Versuch XXII.

24. VI. 1901. Zwei gleichgrosse Kaninchen G und H athmen im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang den Prodigiosusspray ein. Ihr Platz wird mehrfach gewechselt. Das Kaninchen G wird in umittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen H wird sofort in's Freie gesetzt. Erst $17^1/_2$ Stunden nach Schluss der Einathmung werden ihm gleichgrosse Lungenstückchen wie Kaninchen G entnommen und zwar:

Die linke Lunge: in vivo
„ rechte Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

G.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der rechten Lunge	+	66 000
2	Leber	+	0

H.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Prodigiosuscolonieen
1	Spitze der rechten Lunge	+	2
2	Leber	+	0

In diesem Falle waren also bei Kaninchen H nur noch $^1/_{33000}$ der bei G gefundenen Keime vorhanden.

Vergleichen wir diese 4 Versuche mit einander, so zeigt sich je nach der Zeit, die zwischen Einathmung und Lungenuntersuchung verstreicht, ein ganz progressives Abfallen der Keimzahlen.

Nach $1^1/_4$ Stunde waren nur noch $^1/_{10}$
„ 2 Stunden „ „ „ $^1/_{13}$
„ 6 „ „ „ „ $^1/_{400}$
„ $17^1/_2$ „ „ „ „ $^1/_{33000}$

der ursprünglich gefundenen Keime vorhanden.

Diese Resultate zeigen, dass in der That eine ungeahnt rasche und massenhafte Beseitigung der in die Lungen eingedrungenen Keime durch den lebenden Organismus erfolgt.

Für die Art der Beseitigung kommen im Wesentlichen zwei Möglichkeiten in Betracht.

Die eingedrungenen Keime werden entweder mittels des Lymphstromes durch die Lymphspalten in die Lymphgefässe und Lymphdrüsen fortgeschafft, wobei dann in letzteren vielleicht nachträglich eine Abtödtung der Keime stattfindet.

Oder die Vernichtung der Keime erfolgt in der Lunge selbst, und zwar durch baktericide Stoffe des schleimigen Secrets oder theilweise bezw. vorwiegend durch Phagocytose.

Ob eine Fortschaffung der Keime oder eine Vernichtung an Ort und Stelle in erster Linie die Lunge zu schützen berufen ist, darüber konnten Vergleichsversuche mit anderen, im Vergleich zum B. prodigiosus erheblich widerstandsfähigeren Bakterien vielleicht Aufschluss geben.

Am besten geeignet erschienen mir zu diesen Versuchen Subtilissporen, von denen es feststeht, dass sie der Einwirkung der Siedehitze und der stärksten chemischen Desinficientien Stunden lang Widerstand leisten.

Bei der Verwendung von Subtilissporen musste man erwarten, dass sich eine Keimabnahme mit annähernd der gleichen Schnelligkeit, wie ich sie bei den Versuchen mit Prodigiosus beobachtete, einstellen würde, falls die Keimverminderung ihren Grund in einer Fortschaffung der Keime aus der Lunge hatte.



Dahingegen mussten die Subtilissporen sehr viel langsamer aus der Lunge verschwinden und nach bestimmter Zeit sich in viel grösserem Procentverhältniss noch vorfinden als die Prodigiosusbacillen, falls eine Abtödtung an Ort und Stelle die Hauptrolle spielte.

Die diesbezüglichen Versuche wurden in gleicher Weise wie die Einathmungsversuche von Prodigiosus zur Ausführung gebracht. Es gelangte eine Abschwemmung einiger mehrtägiger, bei 37° auf Buchner'schen neutralem Agar gezüchteten Subtilisculturen mit steriler Kochsalzlösung zur Versprayung. Durch mikroskopische Untersuchung wurde festgestellt, dass fast ausschliesslich Sporen und nur vereinzelte vegetative Formen vorhanden waren. Letztere wurden bei dem letzten Versuche durch 2 Minuten langes Erhitzen auf 100° vollends zur Abtödtung gebracht. In der gleichen Versuchsanordnung, wie bei den Prodigiosusversuchen geschildert wurde, wurden im Glaskasten zwei gleichgrosse Kaninchen unter mehrfachem Platzwechsel $^1/_2$ Stunde lang dem Spray ausgesetzt. Das eine der beiden Thiere wurde unmittelbar nach der Einathmung in den Stall zurückgebracht und erst 24 Stunden später untersucht. Dem zweiten wurden sofort unter aseptischen Vorsichtsmaassregeln aus jeder Lunge lebend 2 Untersuchungsstückchen herausgenommen, und dabei darauf geachtet, dass das kleinere dieser Stückchen, dessen Grösse etwa $^1/_{180}$ bis $^1/_{200}$ der Gesammtlungen des Thieres ausmachte, entweder von der Spitze oder von dem äussersten Rande des Mittel- oder Unterlappens stammte. Diese Stückchen wurden dann im Mörser verrieben, dann auf Platten mit neutralem Agar vertheilt und diese für 24 Stunden in den 22° Brütofen gebracht.

Um der Gefahr einer secundären Infection des Untersuchungsmateriales, die bei der Verwendung von Subtilissporen sicher grösser war, möglichst aus dem Wege zu gehen, liess ich alle Handreichungen, bei denen eine unmittelbare Berührung mit Subtilis möglich war, sowie die Versprayung und das Aufspannen des Thieres auf das Operationsbrett in einem gesonderten Zimmer von einer anderen Person vornehmen. Die Verreibung führte ich in einem dritten Zimmer, in dem nicht mit Subtilis gearbeitet worden war, unter Vermeidung aller heftigen Bewegungen, durch die eine Aufwirbelung von subtilishaltigem Staub hätte stattfinden können, aus. Durch Controluntersuchungen von Leberstückchen, die in gleicher Weise behandelt wurden und steril blieben, stellte ich fest, dass meine Vorsichtsmaassregeln ausreichend waren. Das zweite Thier wurde nach 24 Stunden in gleicher Weise behandelt.

Die Keimzahlen zweier entsprechenden, gleichgrossen Lungenstückchen der beiden zusammengehörigen Versuchsthiere wurden dann, wie auch bei den Prodigiosusversuchen, mit einander verglichen, und der (abge-

rundete) Durchschnitt dieser Verhältnisszahlen als Maasstab für die Keimabnahme angesehen.

Eine etwaige Fehlerquelle durch selbstständige Auskeimung und Wucherung der Subtilissporen in der Lunge war nach früheren Versuchen von Wysokowicz[1], der nachwies, dass Subtilis sich nicht im Körper zu vermehren vermag, ausgeschlossen.

Versuch XXIII.

31. I. 1902. Zwei gleichgrosse Kaninchen I und K athmen im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang den Subtilisspray ein. Das Kaninchen I wird in unmittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen K wird sofort in den Stall zurückgebracht. Erst 24 Stunden später werden ihm gleichgrosse Untersuchungsstückchen wie I entnommen und zwar aus:

Der linken Lunge: in vivo
„ rechten Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

I.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	1 850
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	14 500
3	Spitze der rechten Lunge	+	2 000
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	9 500
5	Leber	+	0

K.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	2 800
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	11 600
3	Spitze der rechten Lunge	+	2 100
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	10 900
5	Leber	+	0

Bei Kaninchen K waren also nach 24 Stunden etwa $^{21}/_{20}$ der ursprünglich von I eingeathmeten Keime vorhanden.

Versuch XXIV.

3. II. 1902. Zwei gleichgrosse Kaninchen L und M athmen im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang den Subtilisspray ein. Das Kaninchen L wird in unmittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen M wird

[1] Wysokowicz, Ueber die Passirbarkeit der Lungen für die Bakterien. *Mittheilungen aus Dr. Brehmer's Heilanstalt für Lungenkranke in Görbersdorf.* 1889.



sofort in den Stall zurückgebracht. Erst nach 24 Stunden werden ihm gleichgrosse Untersuchungsstückchen wie L entnommen und zwar aus:

Der linken Lunge: in vivo
„ rechten Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

L.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	1 400
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	33 000
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	+	3 400
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	19 000
5	Leber	+	0

M.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Rand des Unterlappens der linken Lunge	+	700
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	27 500
3	Rand des Unterlappens der rechten Lunge	+	900
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	14 700
5	Leber	+	0

Bei Kaninchen M waren also nach 24 Stunden etwa noch $^1/_2$ der ursprünglich eingeathmeten Keime vorhanden.

Versuch XXV.

6. II. 1902. Zwei gleichgrosse Kaninchen N und O athmen im Glaskasten $^1/_2$ Stunde lang den Subtilisspray ein. Das Kaninchen N wird in unmittelbarem Anschluss an den Versuch untersucht. Kaninchen O wird sofort in den Stall zurückgebracht. Erst 24 Stunden später werden ihm gleichgrosse Untersuchungsstückchen wie N entnommen und zwar aus:

Der linken Lunge: in vivo
„ rechten Lunge: in vivo
„ Leber: 1 Minute post mortem.

N.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	1 400
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	22 600
3	Spitze der rechten Lunge	+	2 600
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	33 500
5	Leber	+	0



O.

Nr.	Organ	Verrieben?	Zahl der Subtiliscolonieen
1	Spitze der linken Lunge	+	1 200
2	Grösserer Theil der linken Lunge	+	12 900
3	Spitze der rechten Lunge	+	900
4	Grösserer Theil der rechten Lunge	+	22 500
5	Leber	+	0

Bei Kaninchen O waren also nach 24 Stunden etwa noch $^6/_{11}$ der ursprünglich eingeathmeten Keime vorhanden.

Eine kurze Vergleichsübersicht der Keimabnahme, die sich nach bestimmter Zeit bei den Prodigiosus- und bei den Subtilis-Versuchen einstellte, ergiebt Folgendes:

Prodigiosusversuche.			Subtilisversuche.		
Von den eingeathmeten Keimen waren			Von den eingeathmeten Keimen waren		
Nummer	nach Stunden	noch vorhanden	Nummer	nach Stunden	noch vorhanden
XIX.	$1^1/_4$	$^1/_{10}$	XXIII.	24	$^{21}/_{20}$
XX.	2	$^1/_{18}$	XXIV.	24	$^1/_2$
XXI.	6	$^1/_{400}$	XXV.	24	$^6/_{11}$
XXII.	$17^1/_2$	$^1/_{33000}$			

Diese Tabelle zeigt, dass bereits nach 10 bis 20 Stunden eine sehr beträchtliche Verminderung der eingeathmeten Prodigiosusbacillen stattgefunden hatte, während die Zahl der Subtilissporen relativ wenig abgenommen hatte.

Danach werden wir uns vorstellen müssen, dass unter Umständen die Befreiung der Lungen von eingedrungenen Keimen weniger durch den sie durchspülenden Lymphstrom bewirkt wird, als durch specifische bakterienfeindliche Stoffe oder energisch wirkende Phagocyten.

Wysokowicz u. A. suchten sich experimentell über die Bedeutung des Lymphstromes für die Beseitigung eingebrachter Keime aus der Lunge zu unterrichten. Zu diesem Zweck untersuchten sie die Lymphdrüsen im Anschluss an eine sehr reichliche Einbringung von Keimen in die Lungen. Sie fanden dann gelegentlich in den Lymphdrüsen eine gewisse (meist geringe) Anzahl von Keimen, und schlossen daraus, dass die Beseitigung von Bakterien aus den Lungen in erster Linie durch den Lymphstrom bewirkt werde.

Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Resultate sind jedoch quantitativ nicht richtig gewürdigt worden. Bei den berichteten Fällen erreichte die Zahl der in den Lymphdrüsen wiedergefundenen Keime meist kaum die Zahl 100, während vorher sehr grosse Keimmengen, sicher Millionen von Individuen, in die Lungen eingebracht waren. Bei einer regen Beseitigung durch den Lymphstrom hätten sich diese zum grössten Theil in den Bronchial- oder Tracheal-Lymphdrüsen wiederfinden müssen, während sie sich thatsächlich nur in überaus geringer Procentzahl auffinden liessen.

Es soll gewiss nicht bestritten werden, dass eine Fortführung von Keimen aus den Lungen durch den Lymphstrom stattfindet. Diese Thatsache ist durch zahlreiche pathologisch-anatomische und klinische Erfahrungen zur Genüge bekannt. Wir sehen, dass Staub- und Russtheilchen häufig genug aus den Lungen in die Bronchialdrüsen geführt werden. Wir sehen bei pathologischen Bakterienanhäufungen in anderen Organen auch eine Ueberschwemmung der zugehörigen Lymphdrüsen mit Keimen stattfinden.

Aber das wesentlichste Hülfsmittel zur Fortschaffung der grossen Keimmengen, die in meinen Versuchen in die Lunge gelangten, scheint der Lymphstrom nicht, oder doch nicht immer zu sein.

In erster Linie fand vielmehr in meinen Versuchen eine Beseitigung der Keime in den Lungen selbst statt. Ueber die Art dieser Beseitigung ist uns noch nichts Näheres bekannt. Wir wissen auch nicht, ob dieselbe für alle Bakterien in der gleichen Weise vor sich geht, wie für den B. prodigiosus; vielleicht werden in specifischer Weise die einen Arten mehr geschädigt als andere. Auffällig ist es jedenfalls, dass bei den aseptischen Lungensectionen fast ausschliesslich Pneumo- und Streptokokken gefunden wurden. Ferner ist es vorläufig nicht verständlich, welche Rolle gröbere Staubpartikel gegenüber den Schutzvorrichtungen der Lunge spielen. Zweifellos begünstigen sie ausserordentlich die Ansiedelung gleichzeitig eingeführter Keime (Dürck) und müssen also in irgend welcher Weise die keimschädigenden Einflüsse der Lunge schwächen.

So führen die Ergebnisse der vorstehenden Arbeit gerade durch die Erkenntniss, dass erstens ausserordentlich leicht ein Transport von Keimen der Aussenluft in die Lungen erfolgt, und dass zweitens die Lunge über kräftige Schutzeinrichtungen verfügt, welche an Ort und Stelle die eingedrungenen Keime zu schädigen vermögen, zu einer Reihe von neuen interessanten Fragen, deren Beantwortung weiteren Studien und Experimenten vorbehalten bleiben muss.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Halle a/S.]
(Director: Prof. Dr. C. Fraenkel.)

Untersuchungen über das Vorkommen von Bakterien in den Lungen und bronchialen Lymphdrüsen gesunder Thiere.

Von

Docent Dr. **Ulrik Quensel**
aus Stockholm.

Die Frage nach dem Vorkommen lebender Keime in der gesunden Lunge hat bekanntlich bisher eine sehr widersprechende Beantwortung gefunden. War die Forschung Anfangs fast ausnahmslos der Meinung, dass sich die eingeathmete Luft schon auf ihrem Wege durch die oberen Abschnitte des Respirationstractus der Mikrobien völlig entledige und die Lunge daher ebenso frei von entwickelungsfähigen Kleinwesen sei, wie alle übrigen inneren Organe, so erfuhr diese Ansicht doch eine starke Erschütterung, als eben für die letzteren der gleiche Lehrsatz ernstlich bestritten und die Behauptung aufgestellt wurde, dass in den Geweben des Körpers wie im Kreislaufe stets ein wechselvolles Spiel eindringender und wieder absterbender Mikroorganismen statt habe. Darf diese Anschauung heute auch als endgültig zurükgewiesen und irrthümlich bezeichnet werden, so ist damit der Fall gerade für die Lungen doch längst noch nicht entschieden. Denn unsere Athmungswerkzeuge stehen mit der Aussenwelt in ununterbrochenem Zusammenhange, werden von hier aus stets auf's neue bedroht, und so begreift es sich, dass die Möglichkeit der Einwanderung und des Vorkommens von Keimen immer wieder verfochten, bald als die Regel, bald als die Ausnahme, von den einen als unvermeidlich, von anderen als selten, von dritten als ganz aussergewöhnlich bezeichnet worden ist.



Ein Blick in die einschlägige Litteratur wird das ohne Weiteres bestätigen. Freilich kann ich mich dabei in Rücksicht auf die erst jüngst erfolgten Veröffentlichungen von Beco[1], Boni[2] und Nenninger[3], die eine ausführliche Darstellung der bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiete bringen, hier wohl ganz kurz fassen und brauche nur die wichtigsten Punkte hervorzuheben.

Der erste, der sich genauer mit dem Gegenstande beschäftigte, war Weichselbaum[4], der bei der Untersuchung gesunder Lungen von menschlichen Leichen keine Mikroorganismen nachzuweisen vermochte. Ebenso fand Babes[5], dass schon die kleinen Bronchien von Menschen, die durch Unfall ihr Leben verloren und sonst gesunde Lungen hatten, wie diejenigen von frisch getödteten Thieren frei von Keimen waren. Nach Claisse[6] sind die Bronchien von Kindern, die nicht an Erkrankungen der Lunge gelitten, entweder völlig steril oder sie enthalten doch nur ganz spärliche Bakterienkeime. Auf Grund seiner Versuche an Kaninchen gelangte Hildebrandt[7] zu der Ueberzeugung, dass die in der Athemluft vorhandenen Bakterien nicht bis in die tieferen Lungenwege und in die Lungen vordringen, sondern unter normalen Verhältnissen nahezu sämmtlich schon im Nasenrachenraum abgefangen werden. M. Neisser[8] fand bei 24 Sectionen von Kaninchen, Meerchweinchen und Mäusen die Lungen nur in drei Fällen nicht keimfrei. Klipstein[9] wie Göbell[10] begegneten in der Trachea, den Bronchien und Lungen von Kaninchen nur einige wenige Male spärlichen, auf unseren künstlichen Nährböden zur Entwickelung gelangenden Keimen; indessen ist Klipstein geneigt, auch diese Ausnahmen auf gewisse unvermeidliche Fehler bei der Untersuchung und Uebertragung zurückzuführen und die Luftwege von der Stimmritze an abwärts für frei von Bakterien zu erklären. Fr. Müller[11] spricht sich in einer besonders bemerkenswerthen Abhandlung dahin aus, dass die Lungen, wenigstens kleiner Thiere, in der Regel steril und nur höchst selten keimhaltig seien, wenn sich natürlich auch die Möglichkeit einer gelegentlichen Verschleppung in die tieferen Theile

---

[1] *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* 1899. Bd. XI. S. 317.
[2] *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* 1901. Bd. LXIX. S. 542.
[3] *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII. S. 94.
[4] Cit. nach Boni, a. a. O.
[5] *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* 1893. Bd. V. S. 490.
[6] *Thèse de Paris.* 1893.
[7] Ziegler's *Beiträge.* 1888. Bd. II. S. 143.
[8] *Diese Zeitschrift.* 1896. Bd. XII.
[9] *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1898. Bd. XXXIV. S. 191.
[10] *Inaug.-Diss.* Marburg 1897.
[11] *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 49.

der Athmungswerkzeuge nicht in Abrede stellen lasse. Dass auch beim Menschen ähnliche Verhältnisse obwalten müssten, lehre die klinische Erfahrung, nach der Lungeninfarcte nur ausnahmsweise inficirt werden und Lungenwunden meist per primam zur Heilung gelangen. Auch Jundell[1] bekennt sich an der Hand seiner Befunde zu der Ueberzeugung, dass die unterhalb der Glottis gelegenen Theile der Respirationswege entweder ganz steril sind oder nur eine ungemein geringfügige Zahl von Keimen aufweisen.

Demgegenüber hatte Wargunin[2] in den Luftwegen von Thieren — Kaninchen, Schafen, Kälbern — verschiedene Arten von Bakterien angetroffen und von Besser[3] in den Bronchien des Menschen grosse Mengen von Keimen wahrgenommen, freilich nicht bei gesunden, sondern bei erkrankten Athmungsorganen.

Geradezu als den normalen und gesetzmässigen Zustand aber sprach zuerst Dürck[4] das Vorkommen von Bakterien in der Lunge nach seinen Beobachtungen sowohl am Menschen, meist an Kindern, wie an Thieren an, die sofort nach der Tödtung zur Untersuchung gelangten. In 12 von 13 daraufhin geprüften, nicht veränderten menschlichen Lungen fand Dürck den Diplococcus pneumoniae, von 15 gesunden Thierlungen erwies sich nur eine einzige als steril, alle übrigen beherbergten Bakterien und zwar auch solche krankheitserregender Art und zum Theil in sehr erheblicher Zahl. Im schroffen Gegensatz zu der damals herrschenden Auffassung stellte Dürck sich daher auf den Standpunkt: es ist mit Sicherheit dargethan, dass die Lunge nicht jenes keimfreie Organ ist, als das sie gewöhnlich gilt, dass vielmehr auf der inneren Lungenoberfläche sich vielfach pathogene Keime finden, die offenbar mit dem Luftstrom dahin gelangt sind.

Es ist begreiflich, dass diese Behauptungen grosses Aufsehen erregten und zu weiteren Prüfungen der ganzen Frage Veranlassung gaben. So fand Barthel[5] die Lungen von 3 Kaninchen zwar steril, bei zwei Hunden aber eine solche Menge lebensfähiger, saprophytischer Keime, dass sie seines Erachtens nicht aus einer zufälligen Verunreinigung herrühren konnten. Nach seinen Beobachtungen am Menschen dagegen kommt Verfasser für diesen zu dem Schluss, dass die Lunge gesunder Individuen selbst frei wenigstens von pathogenen Mikroorganismen sei, während solche in den grösseren und mittleren Bronchien stets gefunden würden.

[1] *Skandinav. Archiv für Physiologie.* 1898. Bd. VIII. S. 289.
[2] Ref. in Baumgarten's *Jahresbericht.* 1888. S. 462.
[3] Ziegler's *Beiträge.* 1889. Bd. VI.
[4] *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* 1897. Bd. LVIII. S. 368.
[5] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIV. Nr. 11.



Beco[1] ist nach seinen Untersuchungen an zahlreichen Lungen verschiedener Thierarten nicht im Zweifel, dass die Luftwege der gebräuchlichen Laboratoriumsthiere vom mittleren Abschnitt der Trachea an fast immer und die gesunden Lungen der Hausthiere gleichfalls in der Regel steril sind, ausnahmsweise indessen den Pneumococcus beherbergen können. In der menschlichen Lunge werden, auch wenn sie an sich frei von krankhaften Veränderungen, stets Keime, darunter nicht selten Pneumokokken und Streptokokken, beobachtet, sobald dem Tode eine kürzere oder längere Agonie vorausgegangen ist; bei Personen, die durch Unfall ein plötzliches Ende gefunden haben, zeigten sich die Lungen etwa zum Drittel frei von Bakterien, in den anderen Fällen konnten Mikroorganismen, zuweilen auch Pneumokokken und Streptokokken nachgewiesen werden.

Boni[2] prüfte die gesunden Lungen von 20 Schweinen, von denen nur 6 steril waren; 11 Mal fand er pathogene Bakterien, am häufigsten den Diplococcus pneumoniae. Meist zeigten die Vertreter der krankheitserregenden Arten aber eine stark herabgesetzte oder völlig fehlende Virulenz. Unter 10 Meerschweinchen hatten 8 sterile Lungen; bei einem Thiere konnten Staphylokokken, bei einem anderen Streptokokken gezüchtet werden.

Nenninger[3] fand in den Lungen von 3 Schafen und 3 Schweinen eine geringe Anzahl von Keimen und glaubt, einen Theil davon noch als zufällige und nachträgliche Verunreinigungen erklären zu können. Bei unmittelbaren Versuchen über die Aufnahme von Bakterien in die Athmungswerkzeuge, sei es auf dem Wege der Stäubchen- oder der Tröpfcheninfection, sah er die Mikroorganismen jedoch bis in die feinsten Verzweigungen der Luftwege gelangen, und zwar war das namentlich bei der Tröpfcheninfection der Fall. Er vertritt daher die Anschauung, dass die Lunge kein an sich keimfreies Organ sein könne, wenn sie sich auch unter günstigen Bedingungen der Eindringlinge alsbald durch Transport in die zugehörigen Lymphdrüsen und durch die keimtödtenden Kräfte des lebenden Gewebes wieder zu entledigen vermöge und man daher nur diejenigen Mikroorganismen anzutreffen erwarten dürfe, die kurz vor dem Tode hineingelangt sind. „Für den Keimgehalt der Lungen sind also die äusseren Bedingungen, unter denen das Thier vorher geathmet hat, ausschlaggebend.“

Wie man sieht, ist also auch durch diese zahlreichen und fleissigen Arbeiten eine endgültige Klärung der Frage noch nicht erfolgt, ein Ergebniss, das uns freilich nicht überraschen kann Angesichts der grossen

[1] *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* 1899. Bd. XI. S. 317.
[2] *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* 1901. Bd. LXIX.
[3] *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII. S. 94.



Schwierigkeiten, mit denen die Forschung gerade hier zu kämpfen hat. Einmal stösst die bakteriologische Untersuchung an sich auf die bekannten Hindernisse, die sich einwandsfreien und eindeutigen Ergebnissen in den Weg stellen und die wohl am treffendsten Neisser in seiner oben erwähnten Veröffentlichung mit der Bemerkung gekennzeichnet hat, dass die Zahl der sterilen Befunde mit der zunehmenden Uebung des Experimentators und der Reihe der von ihm ausgeführten Sectionen stets eine entsprechende Steigerung erfahre. Zweitens muss mit der namentlich von Beco, aber auch von vielen anderen Autoren betonten agonalen und postmortalen Einwanderung der Keime in die Gewebe als einer besonders wichtigen Fehlerquelle gerechnet werden, und die bisher an menschlichen Leichen, selbst den von gelegentlichen Unfällen herrührenden, erhobenen positiven Resultate erscheinen daher sämmtlich als zweifelhaft und verdächtig, da hier wohl niemals die Autopsie und die Entnahme der Proben sofort nach dem Tode geschehen kann. Nur bei Hinrichtungen wird man so günstige Verhältnisse erwarten dürfen, und in dem meines Wissens einzigen bisher mitgetheilten derartigen Falle hat Emmerich[1] in der That das Lungengewebe steril gefunden. Indessen sind das seltene Ausnahmen, und in der Regel werden wir uns daher zur Beantwortung der hier behandelten Frage an das Thier, seien es nun die Laboratoriums- oder die Schlachtthiere, wenden müssen, wenngleich man sich natürlich von vornherein nicht darüber im Unklaren sein kann, dass die so erzielten Ergebnisse nur mit grossem Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Auf der anderen Seite wird Niemand bestreiten wollen, dass der ganze Gegenstand von grosser allgemeiner Bedeutung und namentlich für die Beurtheilung der Rolle, die die Lunge bei der Entstehung vieler Infectionskrankheiten zu spielen berufen erscheint, eine geradezu entscheidende Wichtigkeit beanspruchen kann. Sei doch in diesem Zusammenhange nur ganz kurz daran erinnert, dass immerhin bemerkenswerthe Stimmen noch in letzter Zeit die Aufnahme von krankheitserregenden Keimen auf dem Wege der Einathmung überhaupt in Abrede gestellt und selbst bei der Pneumonie oder der Tuberculose die hämatogene Infection als die eigentlich wirksame und gültige bezeichnet haben.

Unter diesen Umständen habe ich gerne einer Anregung des Herrn Professor C. Fraenkel Folge geleistet und im Winterhalbjahr 1900/01 im hygienischen Institut zu Halle a./S. eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, die einen weiteren Beitrag zu der hier aufgeworfenen Frage

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. S. 1051.



liefern und das Vorkommen von Keimen in den Lungen und den bronchialen Lymphdrüsen gesunder Thiere prüfen sollten.

Da die bisherigen Ermittelungen an den kleinen Thieren des Laboratoriums wenn nicht ausnahmslos, so doch in ihrer überwiegenden Mehrheit das Ergebniss gehabt, dass hier die Lunge frei von Bakterien, bei den grösseren Schlachtthieren dagegen eine solche Uebereinstimmung der Befunde eben noch vermisst wurde, so habe ich meine Erhebungen ganz auf die letzteren beschränkt und also die Lungen von Schafen, Kälbern, Pferden und Schweinen untersucht, bei denen das gebrauchte Schlachtverfahren am ehesten geeignet schien, einwandsfreie Resultate zu liefern. Natürlich wurden nur solche Stücke benutzt, die sich bei der anatomischen Besichtigung als gesund erwiesen.

Die angewandte Technik bei der Gewinnung und weiteren Verarbeitung der Proben lässt sich mit den folgenden kurzen Worten schildern. Waren die Thiere mit der Keule oder mit dem Bolzen geschlagen und getödtet, so wurden sie zunächst mit herabhängendem Kopfe an den Hinterbeinen aufgehängt und abgehäutet. Sobald als irgend möglich liess ich dann die Brusthöhle eröffnen und entnahm nun selbst mit grösster Vorsicht und unter Beobachtung der bekannten Kautelen ungefähr hühnerei- oder apfelgrosse Stückchen von den Lungen, die sofort in sterile Glasgefässe gelegt und von mir behufs weiterer Untersuchung in das Institut gebracht wurden. Hier wurde die Oberfläche des Gewebes mit der Gasflamme gründlich abgebrannt und nun mit sterilen Messern, Scheren u. s. w. aus den inneren Theilen der Proben erbsen- und bohnengrosse Partikelchen herausgeschnitten, die alsdann zwischen zwei sterilen Glasplatten zerquetscht und endlich theils auf schräg erstarrten Agar, theils in Fleischbrühe übertragen wurden. Die betreffenden Röhrchen gelangten in den Brütschrank.

Die bronchialen Lymphdrüsen präparirte ich nach Entfernung der Lungen jedes Mal sofort an Ort und Stelle auf das sorgfältigste heraus und behandelte sie dann ganz in der gleichen Weise weiter wie die Lungen. Namentlich verabsäumte ich auch hier niemals, die Oberfläche vor der Zerlegung des Materials in der Flamme abzubrennen.

Ueber die erhaltenen Resultate geben die nachstehenden kurzen und zusammenfassenden Berichte den erforderlichen Aufschluss.

A. Lungen.

I. Kälber. Es wurden die Lungen von 16 Thieren in der beschriebenen Weise untersucht, je 2 Agar- und je 2 Bouillonröhrchen mit den Proben beschickt und 62 Gläschen, 33 Bouillon-, 29 Agarröhrchen einer genaueren Prüfung unterworfen. In keinem Falle erwiesen sich



die sämmtlichen von einem Thiere herrührenden Röhrchen auf die Dauer als keimfrei, nur drei Mal jedoch zeigten alle Gefässe ein positives Resultat, während sonst stets 1 bis 2 Röhrchen von jeder Lunge steril blieben. In 2 Fällen war nur in je 1 Röhrchen Wachsthum anzutreffen. Unter den 33 Bouillonröhren waren schliesslich noch 11, von 10 verschiedenen Lungen herrührend, unter den 29 Agarröhrchen 10, ebenfalls von 10 verschiedenen Lungen, frei von Bakterien.

Ueber die Art und Zahl der zur Entwickelung gelangten Mikroorganismen sei Folgendes bemerkt.

In allen inficirten Bouillonröhrchen konnte stets nur eine Art festgestellt werden; meist war das Gleiche auch bei den Agarculturen der Fall, bloss zwei Mal fanden sich zwei verschiedene Sorten neben einander.

Die überwiegende Mehrheit der Agarculturen zeigte überhaupt nur eine einzige Colonie, ein Gläschen trug 2, ein anderes 11, ein drittes 15 Colonieen.

Verweilen wir noch einen Augenblick bei den 4 je zu einer Serie gehörigen Röhrchen. In denjenigen Fällen, in denen es bei mehr als einem der verimpften Lungenstückchen zur Entwickelung von Keimen gekommen war, handelte es sich 5 Mal überall um dieselbe Art, nämlich einmal, in sämmtlichen 4 Gläschen, um einen Mucor, ein Mal in 3 Gläschen und ein Mal in 2 Gläschen um eine Streptothrix und ein Mal in 2 Gläschen um den Bac. subtilis. Sonst fanden sich noch 6 Mal 2, 1 Mal 3 und 2 Mal 4 verschiedene Arten in den Proben aus einer und derselben Lunge.

Die in den 16 positiven Fällen nachgewiesenen Mikrobien zeigten bei genauerer Prüfung die folgenden näheren Merkmale. Es wurden constatirt:

10 Mal Mitglieder der Gruppe Streptothrix, aus 4 Lungen als einzige Organismen gezüchtet;
5 Mal Bac. subtilis, 1 Mal als einzige Art;
4 „ Staph. pyogenes albus, 1 Mal allein;
2 „ Mucor, 1 mal allein;
1 „ Staph. pyogenes aureus und
1 „ Dipl. pneumoniae, für Mäuse nicht pathogen;
3 „ nicht näher bekannte und bestimmte Bacillen;
1 „ nicht näher bekannte und bestimmte Diplokokken.

Es erhob sich nun natürlich gerade Angesichts dieses bunten Bildes und der Eigenart der gefundenen Bakterien, die weit verbreiteten, zum Theil sogar „ubiquitären“ und saprophytischen Species angehörten, die Frage, ob die Keime thatsächlich aus der Lunge herrührten und diese

im Augenblick des Todes bewohnt hatten, oder ob sie in der freilich sehr kurzen Zeit, die schliesslich zwischen der Schlachtung und der Entnahme der Proben verstrichen war, vor allem aber bei den letzten tiefen Inspirationen der verendenden Thiere vielleicht aus dem oberen Abschnitte der Athmungswege, namentlich der Luftröhre, in die Lungen verschleppt und herabgeflossen waren oder endlich, ob sie nicht trotz aller Sorgfalt und Vorsicht doch als nachträgliche und zufällige Eindringlinge betrachtet werden müssten, die bei der Gewinnung der Stückchen, beim Transport, bei der Uebertragung u. s. w. Zutritt gefunden hatten.

Um hier wenigstens etwas genaueren Aufschluss zu erhalten, habe ich auf den Rath von Prof. C. Fraenkel 5 Mal zugleich mit den Lungen auch kleine, erbsengrosse Mengen von Schleim untersucht, die aus der Mitte der aufgeschnittenen Luftröhre der betreffenden Thiere mit dem scharfen Löffel abgekratzt waren. Es ergab sich dabei Folgendes:

Fall 1. Trachealschleim steril, auch in Bouillon; in der Lunge des nämlichen Thieres 3 verschiedene Bakterienarten.

Fall 2. Trachealschleim nur auf 1 Agarröhrchen 1 Colonie des Staph. albus; in der Lunge nur Streptothrix.

Fall 3. Trachealschleim 8 Colonieen, Staph. albus und 1 nicht näher bestimmtes Stäbchen; in der Lunge dieselben Arten, ausserdem aber Staph. aureus und Bac. subtilis.

Fall 4. Im Schleim 1 Colonie von Streptothrix, 1 Colonie von Bac. subtilis, 4 Colonieen von Staph. pyogenes albus; in der Lunge Streptothrix und Mucor.

Fall 5. Im Schleim 12 Colonieen des Staph. albus; in der Lunge Staph. albus und Bac. subtilis.

Ohne hier schon in eine genauere Deutung und Verwerthung dieser Befunde eintreten zu wollen, mag doch hervorgehoben sein, dass bei dem geringen, in einem Fall sogar völlig fehlenden Gehalt des Trachealschleimes an Mikrobien eine agonale und postmortale Einwanderung der Mikroorganismen in die Lunge für den bakteriologischen Zustand der letzteren, wie er sich unseren Untersuchungen gezeigt, kaum in Betracht kommen dürfte und dass ferner die nicht selten beobachtete Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Flora an der einen und an der anderen Stelle auch die sonstigen Beziehungen als nicht besonders enge und unmittelbare erscheinen lässt.

II. Schafe. Zur Untersuchung gelangten 15 Lungen, mit denen 28 Bouillon- und 26 Agarröhrchen beschickt wurden. Von diesen blieben 10 Bouillon- und 9 Agarröhrchen auch auf die Dauer frei von Keimen, während alle übrigen die Entwickelung von Mikroorganismen zeigten, und zwar meist nur je 1 Art, 3 jedoch auch 2 verschiedene Sorten.



Vier Lungen erwiesen sich in sämmtlichen Gläschen als **völlig steril**; umgekehrt fanden sich in 7 Fällen auf allen Gläschen Bakteriencolonieen, und bei den noch übrigen 4 endlich hatte nur auf einigen Culturen ein Wachsthum statt.

Bei 4 Lungen gedieh auf allen positiven Röhrchen die gleiche Art von Mikroorganismen, nämlich 3 Mal eine Streptothrix, 1 Mal ein Mucor; die anderen Proben lieferten 2, auch 3 verschiedene Sorten.

In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle trugen die Agarröhrchen überhaupt nur je 1 Colonie; 1 Mal fanden sich 2, 3 Mal 3 und 1 Mal 20 Colonieen.

Die **nachgewiesenen Mikroorganismen** waren folgende:

6 Mal Vertreter der Gattung Streptothrix; in 3 Lungen als einzige Bewohner.

3 Mal Bac. subtilis;
3 „ Staph. pyogenes albus;
2 „ Mucor; 1 Mal als einzige Art;
1 „ Staph. pyogenes aureus;
1 „ Strept. pyogenes;
1 „ Dipl. pneumoniae, für Mäuse nicht pathogen;
2 „ je ein nicht näher bekannter Diplococcus und Bacillus.

Genau wie bei den Kälbern wurde auch hier, und zwar wieder 5 Mal der **Schleim** aus der Trachea einer sorgfältigen bakteriologischen Prüfung unterworfen.

Dabei ergab sich:

Fall 1. Im Trachealschleim etwa 40 Colonieen von Staphylokokken und Streptokokken; die Lunge des gleichen Thieres steril.

Fall 2. Im Schleim eine Colonie des Staph. aureus und eine Colonie eines unbekannten Stäbchens; in der Lunge vereinzelte Colonieen des Staph. albus und des aureus, ferner einer Streptothrix und eines unbekannten, aber mit dem aus dem Schleim stammenden nicht identischen Stäbchens.

Fall 3. Im Schleim 2 Colonieen des Staph. albus und 1 Colonie von Streptothrix; in der Lunge Streptothrix und Dipl. pneumoniae.

Fall 4. Im Schleim etwa 40 Colonieen des Staph. albus; in der Lunge nur Streptothrix.

Fall 5. Im Schleim 1 Colonie eines Aspergillus und 1 Colonie eines unbekannten Stäbchens; in der Lunge Streptothrix.

Auch hier hat sich die Trachealschleimhaut als **verhältnissmässig arm an Keimen gezeigt**; besonders bemerkenswerth aber erscheint es, dass gerade da, wo eine grössere Menge vorhanden, die Lunge trotzdem



völlig steril sein kann. Die schon bei den Kälbern bemerkte mangelnde Uebereinstimmung im Bakterienbefunde tritt hier wieder in gleicher Weise hervor.

3. Pferde. Von 5 Lungen wurden 10 Agar- und 9 Bouillonröhrchen beschickt. In keinem einzigen Falle blieben sämmtliche Culturen steril; doch fand sich einmal nur auf einem von den 4 Röhrchen eine einzige Colonie von Penicillium. Von den Agarröhrchen zeigten im übrigen 3, von den Bouillonröhrchen 2 kein Wachsthum. Im Allgemeinen belief sich die Zahl der Colonieen auf den Agarröhrchen nur auf 1 bis höchstens 3; bloss in einem Falle entwickelten sich in je 2 Röhrchen etwa 10 Colonieen Streptothrix.

Die nachgewiesenen Arten waren:

Streptothrix, in 3 Lungen, bei jeder in 2 bis 3 Röhrchen, daneben auch noch spärliche andere Bakterien;
Staph. pyogenes albus 3 Mal;
Aspergillus 1 Mal;
Penicillium 1 Mal;
Sarcina lutea 1 Mal;
Bac. subtilis 1 Mal;
Ein nicht bekanntes Stäbchen 1 Mal.

Die Untersuchung des Trachealschleimes ergab:

Fall 1. Trachealschleim steril; Lunge Staphylokokken und Sarcine.

Fall 2. Trachealschleim 3 Colonieen Streptothrix und 6 Colonieen Staphylokokken; in der Lunge Streptothrix, Staphylokokken und Stäbchen.

Fall 3. Trachealschleim 1 Colonie Aspergillus, 1 Colonie grosse Kokken, 1 Colonie Stäbchen; Lunge Streptothrix, Staphylokokken und Stäbchen.

Fall 4. Trachealschleim 2 Colonieen Sarcine, etwa 30 Colonieen eines Trommelschlägerbacillus; Lunge 1 Colonie Penicillium.

Fall 5. Schleim 4 Colonieen Streptothrix; Lunge in je 2 Röhrchen etwa 10 Colonieen Streptothrix neben bac. subtilis.

Die hier erzielten Ergebnisse stellen sich also den bei Kälbern und Schafen erhaltenen ganz an die Seite.

IV. Schweine. In den 6 untersuchten Lungen fanden sich sehr erhebliche Mengen von Keimen der verschiedensten Art. Indessen möchte ich auf diese Thatsache keinen oder doch nur einen sehr beschränkten Werth legen Angesichts der gerade bei Schweinen angewandten Schlachtmethode, die einwandsfreie Ergebnisse zu gewinnen kaum gestattet. Werden die Thiere doch nach der Tödtung alsbald in grossen Bottichen oder Kesseln abgebrüht und mit dem ganzen Körper untergetaucht, und



es ist klar, dass dabei gewisse Mengen von Flüssigkeit in die Lungen eindringen können, ja sogar in der Regel eindringen müssen. Entsprechende Untersuchungen des Brühwassers aber haben mir die Anwesenheit massenhafter Bakterien, und zwar derselben Arten, wie ich sie in den Schweinelungen festgestellt, gezeigt, und man wird es unter diesen Umständen begreifen, dass ich sowohl meine eigenen, an Schweinen gewonnenen Resultate als unbrauchbar betrachte, wie auch die von anderer Seite für die gleichen Thiere berichteten als recht fragwürdig bezeichnen möchte.

Aus den bisherigen Mittheilungen erhellt, dass in der Mehrzahl der verarbeiteten Lungen lebensfähige Mikroorganismen, wenn auch meist nur in recht geringer Menge, nachgewiesen werden konnten, und es erhebt sich nun die Frage nach der Deutung dieses Befundes, die Frage also, ob nun das Vorkommen von Keimen in den gesunden Athmungswerkzeugen der geprüften Thiere in Wahrheit über jeden Zweifel sicher gestellt sei. Wie oben bereits bemerkt, stösst eine glatte Entscheidung hier auf grosse Schwierigkeiten, die es erklärt, dass auch bisher eine Einigung unter den auf diesem Gebiete thätigen Forschern nicht erzielt worden ist. Von vornherein wird man die Gegenwart von Bakterien in den Culturen, wie wir sie unseren Ergebnissen zu Grunde gelegt haben, ja auf verschiedene Ursachen zurückführen dürfen.

Die auf künstlichen Nährböden entwickelten Keime könnten

1. erst nach dem Tode der Thiere in die Lungen gelangt sein, und zwar

A) von oben her

a) durch das passive Herabfliessen bakterienhaltiger Massen aus den höheren Abschnitten der Athmungswege;

b) durch das Ansaugen derselben bei den letzten tiefen Inspirationen des verendenden Thieres (Nenninger).

B) von aussen her durch die bekannten Eindringlinge aus der Luft u. s. w. bei den mannigfachen Manipulationen mit den Proben;

2. wirklich aus der Lunge selbst stammen und deren legitime Insassen sein.

Eine agonale Einwanderung in die Gewebe kann hier, wo zwischen dem Augenblick der Tödtung und der Entnahme der Stückchen nur ungefähr 15 Minuten verstrichen waren, füglich ausser Acht bleiben.

Prüfen wir diese Möglichkeiten einmal der Reihe nach für unseren Fall etwas genauer. Zeichen einer Verunreinigung der Trachea durch Blut oder Speisereste aus dem Oesophagus u. s. w. habe ich bei meinen Untersuchungen niemals bemerkt. Wäre das häufiger geschehen, so hätte ein solches Ereigniss vor allen Dingen wohl auch in einer ent-



sprechenden Zahl von Mikroorganismen auf der Schleimhaut der Luftröhre selbst zum Ausdruck gelangen müssen, während doch Bakterien hier zuweilen durchaus vermisst und meist nur in sehr geringer Menge nachgewiesen wurden, und weiter im letzteren Falle eine Uebereinstimmung im Bakterienbilde, in der Zusammensetzung der Flora oben und unten, wie man sie sonst hätte erwarten müssen, kaum angedeutet war oder völlig fehlte. Auch sei daran erinnert, dass die Thiere nach der Schlachtung sofort an den Hinterfüssen aufgehängt werden und damit die hier angenommene Art der Verschleppung von vornherein höchst unwahrscheinlich wird.

Fast ganz die gleichen Einwände lassen sich auch gegen die Vermuthung geltend machen, dass hier die Aspiration eine Rolle gespielt habe, und für unsere Beobachtungen wenigstens möchte ich diesem Falle daher grösseren Werth nicht beimessen.

Dass zufällige nachträgliche Verunreinigungen die Ergebnisse getrübt, kann natürlich mit Sicherheit nicht in Abrede gestellt werden. Auch der sorgfältigste und geübteste Untersucher wird diesem Schicksal nicht immer entgehen; aber dass hierin nun etwa der Schlüssel für unsere Befunde liege, möchte ich auf das nachdrücklichste bestreiten. Ganz abgesehen davon, dass ich für meine Technik denn doch eine gewisse Gewähr übernehmen kann, sei nur hervorgehoben, dass ich in sehr vielen Fällen beobachtete, wie die zur Entwickelung gelangenden Bakteriencolonieen aus dem innersten Kern der verimpften Gewebsstückchen hervorsprossen, sich ganz langsam und allmählich erst gleichsam an die Oberfläche emporrangen, und ferner, dass die gefundenen Bakterien zu einem erheblichen Theile überhaupt nicht in die Kategorie der gewöhnlichen sogenannten „Luftkeime“ gehörten.

So bin ich denn nicht im Zweifel, glaube vielmehr auf das bestimmteste behaupten zu dürfen, dass die ganz überwiegende Zahl der nachgewiesenen Mikroorganismen aus der Lunge selbst herrührte, also in den gesunden Lungen gesunder Thiere — Kälber, Schafe, Pferde — Bakterien, wenn auch nicht immer und meist nur in geringer Menge vorkommen.

Bei genauerer Ueberlegung wird diese Thatsache auch sicherlich nicht wunderbar erscheinen. Unsere Athmungswerkzeuge stehen eben in offenem Zusammenhange mit der Aussenwelt. Wir sehen, dass Stäubchen, corpusculäre Elemente der verschiedensten Art mit dem Luftstrom bis in die letzten Verzweigungen des Bronchialbaumes, bis in die Alveolen selbst getragen werden und im Lungengewebe zur Ablagerung gelangen, und es wäre fast unbegreiflich, wenn von dieser, für unbelebte Theilchen



gültigen Regel die belebten, die Mikroorganismen, eine Ausnahme machen sollten. Gewiss wird die entschiedene Mehrheit der einen wie der anderen in den oberen Gebieten festgehalten und abgefangen, sowie namentlich durch die Thätigkeit des Flimmerepithels wieder nach aussen befördert. Aber ein bald grösserer, bald geringerer Rest weiss alle diese Klippen zu umschiffen und ans Ziel zu kommen, um sich dann schliesslich auch bei der Section und der nachfolgenden bakteriologischen Prüfung als Bewohner der Lunge zu documentiren.

Darnach wird man natürlich darauf gefasst sein müssen, hier auch krankheitserregenden Arten zu begegnen, und so haben wir ja bei unseren Untersuchungen 1 Mal den Streptococcus und 2 Mal den Pneumococcus nachweisen können. Indessen scheint die an sich spärliche Flora, die sich in den Lungen findet, doch nicht bloss von der zufälligen Zufuhr mit der Athemluft abhängig zu sein, vielmehr eine gewisse Auswahl und Sonderung statt zu haben. Darauf deutet meines Erachtens namentlich das so ungemein häufige Vorkommen der Streptothricheen, die ich in 19 von 36 Lungen angetroffen habe, und die sich daher als bevorzugte Ansiedler des behandelten Gebiets kennzeichnen. Vielleicht darf ich deshalb über diese Mikroorganismen hier auch noch einige wenige weitere Worte einschalten. Die von mir gefundenen Vertreter der Gattung gehörten hauptsächlich zwei verschiedenen Arten an. Beide zeigten sie in Deckglaspräparaten aus den Culturen das charakteristische Gewirr verästelter Fäden, die sich nach Gram nicht entfärben und in denen Sporen auftreten. Auf Agar bilden sie scharf umschriebene, etwa hanfkorngrosse, runde, trockene, schwer zu zerreissende Colonieen, die ausserordentlich fest am Nährboden haften. Die der einen Art haben eine grau weissliche, glatte Oberfläche und entwickeln einen moderigen Duft; die der anderen sind rein weiss, von kokardenähnlichem, concentrisch geschichtetem Bau und erzeugen einen höchst eigenthümlichen, an frisch umgepflügte Ackererde erinnernden Geruch. In Fleischbrühe gedeiht I unter Bildung eines lockeren Bodensatzes, II dagegen in Gestalt kleiner, rundlicher, sehr fester und dichter Klümpchen, während die Flüssigkeit selbst völlig klar bleibt. Gelatine wird von beiden allmählich verflüssigt. Das Wachsthum ist ein recht langsames; aus dem Innern der verimpften Lungenstückchen kamen die jungen Colonieen oft erst gegen Anfang der zweiten Woche oder gar noch später zum Vorschein.

Erfährt nun der Strom der mit der Athemluft eingeführten und schliesslich in seinen letzten Gliedern und Ausläufern sogar in die Lunge selbst vordringenden Keime hier, wie wir glauben, noch eine weitere Auslese und Veränderung, so kann eine solche durch die beiden Ursachen bedingt sein, deren auch Nenninger in dem gleichen Zusammenhange

gedenkt: durch die alsbaldige Abstossung an die zugehörigen Lymphdrüsen oder durch den baktericiden Einfluss des Gewebes.

Ueber den Umfang und die Bedeutung des ersten Ereignisses musste uns wenigstens gewissen Aufschluss eine unmittelbare Untersuchung der bronchialen Lymphdrüsen derjenigen Thiere geben, bei denen auch die Lungen zur gleichen Zeit geprüft wurden, und so befasste sich denn ein zweiter Theil meiner Arbeit mit eben dieser Aufgabe.

B. Normale Bronchialdrüsen.

Die Frage des Uebertritts lebender Keime aus den Lungen in die bronchialen Drüsen ist bisher bereits mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. So haben Loomis, Spengler und Pizzini den Nachweis erbringen wollen, dass sich hier auch bei Menschen, die sonst keine Zeichen der tuberculösen Infection darbieten, doch nicht selten, bei Pizzini[1] in 42 Procent der Fälle, virulente Tuberkelbacillen finden. Manfredi[2] und Perez[3] haben dann sogar behauptet, dass bei gesunden Thieren stets ein sogenannter „latenter Mikrobismus" der Lymphdrüsen bestehe, d. h. die letzteren unter normalen Verhältnissen immer als Aufnahme- und Sammelplatz, aber auch als Grabstätte und Vernichtungsort eingedrungener Keime dienen sollen. So hat Perez unter 85 Fällen 78 Mal hier Mikroorganismen verschiedener Art angetroffen, die meisten in den Lymphdrüsen der Unterhaut, dann in den bronchialen und weiter in den mesenterialen Drüsen. Kälble[4] hat die bronchialen Drüsen von 20 gesunden Schweinen untersucht; 5 Mal war das Ergebniss ein negatives, in den übrigen Proben konnte er die Anwesenheit saprophytischer oder auch pathogener Mikroorganismen feststellen. Am häufigsten fanden sich Staphylokokken, dann Streptokokken und Sarcinen, der Pneumobacillus Friedländer, das Bac. coli, einmal auch der Diplococcus pneumoniae. Oefters erwiesen sich diese Bakterien auch für Thiere als virulent. In den Bronchialdrüsen von Menschen, die bei der Section keine sonstigen Erscheinungen von Tuberculose zeigten, konnten unter 23 Fällen 2 Mal Tuberkelbacillen constatirt werden.

Bei meinen eigenen Ermittelungen ging ich ganz in der für die Untersuchung der Lungen genauer geschilderten Weise vor. Die aus den Drüsen herrührenden etwa hanfkorn- bis erbsengrossen Gewebsstückchen wurden wieder jedes Mal auf 2 bis 4 Bouillon- und Agarröhrchen übertragen.

[1] *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1892. Bd. XXI. S. 329.
[2] Virchow's *Archiv.* 1899. Bd. CLV. S. 335.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIII. S. 404.
[4] *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. S. 622.



I. Lymphdrüsen vom Kalb. 18 bronchiale Drüsen, von 10 Thieren gewonnen, wurden auf 31 Bouillon- und 22 Agarröhrchen vertheilt; 29 Bouillon- und 21 Agarröhrchen blieben steril. Nur in 2 Proben von 2 verschiedenen Drüsen wurden ganz vereinzelte Keime nachgewiesen: das eine Mal entwickelten sich auf je 1 Agar- und Bouillonröhrchen eine Streptothrix, die unmittelbar aus dem Gewebe selbst hervorwuchs, und daneben der Bac. subtilis, das andere Mal handelte es sich gleichfalls um den letzteren Mikoorganismus.

II. Lymphdrüsen vom Schaf. 22 bronchiale Drüsen von 13 Thieren; 28 Bouillon-, 19 Agarculturen; 25 Bouillon- und 15 Agarröhrchen blieben steril. In 7 aus 6 verschiedenen Drüsen fanden sich Keime, auf den Agarröhrchen stets nur ganz spärliche Colonieen. Die nachgewiesenen Arten waren folgende: Streptothrix 2 Mal, Bac. subtilis 2 Mal, Aspergillus 1 Mal, Staph. pyogenes albus 1 Mal, Sarcina lutea 1 Mal.

III. Lymphdrüsen vom Pferd. 12 Drüsen von 5 Thieren. 15 Bouillon- und 11 Agarröhrchen; 7 Drüsen ganz steril, in 8 Gläschen aus 5 Proben spärliche Keime, nämlich in 4 Röhrchen von 2 verschiedenen Thieren Streptothrix, in 3 Röhrchen von 2 demselben Thiere angehörigen Drüsen Bac. subtilis; in 1 Röhrchen Staph. albus.

IV. Lymphdrüsen vom Rind. 5 Drüsen von 4 Thieren; 10 Bouillon-, 8 Agarröhrchen; 4 Proben ganz steril, in einer spärliche Streptothrixcolonieen und zwar in 2 von den 4 Röhrchen der betreffenden Reihe.

V. Lymphdrüsen vom Schwein. 37 Drüsen von 16 Thieren; 61 Bouillon-, 68 Agarculturen; 23 Drüsen frei von Keimen, aus 14 Proben, und zwar in 19 Agar- und 10 Bouillongläschen gelangten spärliche Mikroorganismen zum Wachsthum. Meist entwickelte sich auf dem schrägen Agar überhaupt nur eine einzige Colonie, 1 Mal 2, und 1 Mal 3 Colonieen. Es fand sich Streptothrix in 3 Drüsen, 1 Mal in 2 Drüsen von demselben Thier und zwar in 7 von 9 geimpften Röhrchen; 4 Mal Sarcina lutea; 3 Mal Bac. subtilis, 3 Mal der Staphylococcus albus, 2 Mal der Micrococcus candicans und 1 Mal der Strept. pyogenes.

Von 94 Drüsen sind darnach also in 28 Fällen Keime nachgewiesen worden, am häufigsten in den vom Schweine stammenden Proben. Bemerkenswerth ist es, dass auch die Streptothrix verhältnissmässig oft erschien; Pneumokokken wurden ganz vermisst, Streptokokken traten nur 1 Mal auf.

Wie bei den gleichsinnigen Befunden an der Lunge wird man nun zunächst wieder die Frage aufwerfen müssen, ob die vorhandenen Mikroorganismen als wirkliche Bewohner der Drüsen oder nur als nachträgliche Eindringlinge anzusehen seien. Die Entscheidung ist hier freilich wesentlich leichter als dort, da die Möglichkeit eines Nachschubs aus anderen keim-



haltigen Gebieten nach dem Tode von vornherein in Fortfall kommt und nur eine Infection der Proben von aussen auf dem Wege der gewöhnlichen Verunreinigung denkbar wäre. Doch sei einer solchen Annahme gegenüber namentlich wieder hervorgehoben, dass die Colonieen nicht selten aus den innersten Partieen der Gewebsstückchen selbst hervorwucherten, sowie ferner, dass sie nur zum geringeren Theile der Schar der üblichen Luftkeime angehörten. Aus den gleichen Gründen, wie vorher bei den Lungen, möchte ich daher ebenso für die bronchialen Lymphdrüsen behaupten, dass sie auch bei gesunden Thieren und im normalen Zustande lebende Keime, allerdings nur selten und in geringer Zahl, beherbergen können.

Ueberblicken wir alle diese Ergebnisse noch einmal, so werden wir zu folgenden Anschauungen über das Schicksal der durch den Inspirationsstrom in die Athmungswerkzeuge getragenen Kleinwesen gelangen. Die überwiegende Mehrzahl der in der Luft vorhandenen Keime wird in den oberen Abschnitten der Respirationsorgane, namentlich wohl der Nase, festgehalten und entweder getödtet oder wieder nach aussen befördert. Eine gewisse Menge jedoch dringt in die tieferen Gebiete, in die Trachea und sogar bis in die Lungen selbst vor. Wie gross dieser Bruchteil, ist von mannigfachen Bedingungen abhängig, so z. B. von dem anatomischen Bau der oberen Bezirke, der Mund-, Nasen-, Rachenhöhle u. s. w., und der jeweiligen Beschaffenheit ihrer Schleimhaut, ferner von dem wechselnden Bakteriengehalt der Luft und, wie Nenninger gezeigt hat, von dem Zustande, in dem sich die Keime hier vorfinden, ob sie an Tröpfchen oder Stäubchen haften. So erklären sich die von den verschiedenen Forschern beobachteten erheblichen Abweichungen nach der Thierart, den einzelnen Individuen, besonderen zeitlichen und anderen Verhältnissen, und man wird beispielsweise voraussetzen dürfen, dass der Mensch mit seinem aufrechten Gang und seiner freien Bewegung hier eine sehr viel günstigere Stellung einnimmt, als die meisten Thiere, die mit ihren Schnauzen auf dem Erdboden oder in ihrem trockenen Futter herumwühlen und so Gelegenheit zur Einathmung einer viel grösseren Zahl von Keimen finden.

Die in die Lunge gelangten Mikrobien nun werden hier nicht etwa einfach abgelagert und angehäuft. Wäre das der Fall, so müsste man einmal weit reichlicheren, im Laufe der Zeit deponirten Mengen begegnen, und es könnte sich ferner nicht jene eigenthümliche, im Ganzen ziemlich einförmige Flora vorfinden, wie wir sie wenigstens bei unseren Beobachtungen festgestellt haben. Man wird vielmehr zu der Auffassung gedrängt, dass die Keime alsbald wieder verschwinden, sei es nun, dass sie an die bronchialen Lymphdrüsen abgeschoben, sei

es, dass sie im Gewebe abgetödtet werden. Welches dieser beiden Ereignisse die wesentlichere Rolle spielt, lässt sich zur Zeit mit Sicherheit kaum entscheiden. Die ungemein geringe Zahl der von mir in den Bronchialdrüsen gefundenen Keime und ihre Zugehörigkeit zu einigen wenigen Arten legt allerdings die Vermuthung nahe, dass der Vernichtung der Mikrobien eine erhebliche und wohl grössere Bedeutung zukommt und namentlich die sporenfreien und sonst empfindlicheren Eindringlinge in der Regel alsbald zu Grunde gehen. Handelt es sich freilich um Vertreter der pathogenen Species und bietet sich diesen unter besonderen Bedingungen die Möglichkeit, festen Fuss zu fassen und sich zu vermehren, so kann die Lunge auch zur Eintrittspforte für krankheitserregende Schädlinge werden. Unter gewöhnlichen und normalen Verhältnissen aber ist davon glücklicher Weise nicht die Rede, und stösst deshalb auch die bakteriologische Untersuchung der Lunge nur auf solche Bewohner, die erst kurz zuvor ihren Einzug gehalten haben und daher ihrem endlichen Schicksal noch nicht anheimgefallen sind.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. C. Fraenkel für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielfache Unterstützung mit Rath und That bei Ausführung derselben meinen aufrichtigen Dank auszusprechen. Sehr verbunden fühle ich mich auch dem Director des Halle'schen Schlachthofes, Herrn Thierarzt Reimers, der mir bei der Entnahme der Proben in der liebenswürdigsten Weise behilflich gewesen ist.

[Aus der hygienisch-bakteriologischen Untersuchungsstation des VIII. Armeecorps.]

Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie.

Von

Dr. **Hünermann,**
Oberstabsarzt und Vorstand.

In der Garnison Saarbrücken trat beim II. Bataillon Infanterie-Regiments Nr. 70 im Februar d. J. eine Typhusepidemie auf, deren Deutung in den ersten Tagen Schwierigkeiten bereitete und deren Verlauf besondere Eigenthümlichkeiten darbot. Da über die epidemiologischen und klinischen Beobachtungen von anderer Seite berichtet wird, so hebe ich nur hervor, dass die Krankheitserreger durch einen auf Urlaub in seiner Heimat Anfang Januar d. J. angesteckten Musketier in die Kaserne eingeschleppt und hier durch Zusammenwirken verschiedener unglücklicher Umstände mit dem Leitungswasser weiter verbreitet wurden. Die Möglichkeit zur Verseuchung des Leitungswassers lag nach den sorgfältigen Ermittelungen des Herrn Stabsarztes Dr. Priefer in der Zeit vom 1. bis 5. Februar vor. Bald nach Beginn der Epidemie wurden die Herren Stabsarzt Dr. v. Drigalski und Oberarzt Dr. Jürgens, die der vom Ministerium zur Bekämpfung des Typhus nach Trier entsandten Commission angehörten, mit den bakteriologischen Untersuchungen beauftragt. Von der sonst üblichen Zusendung der Ausscheidungen der typhusverdächtigen Kranken an die hiesige Untersuchungsstation konnte daher abgesehen werden, zumal bei der Uebersendung durch die Post oft 2 Tage verstrichen wären, ehe die Entleerungen auf die Nährböden gebracht werden konnten. Unsere bakteriologischen Untersuchungen können daher auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen und über das Ergebniss berichte ich nur deshalb, weil einige dabei gemachte Erfahrungen von allgemeiner Bedeutung sind.



Die Zahl der in das Lazareth aufgenommenen Kranken, bei denen nach dem Krankheitsverlauf oder auf Grund der bakteriologischen Befunde der Typhuscommission in Trier die endgültige Diagnose Typhus gestellt wurde, beträgt 38.

Die hiesige Untersuchungsstation erhielt zunächst nur 10 Blutproben, die am 20. oder am 21. Februar bei den Kranken entnommen waren. Nur in einem Falle fiel die Widal'sche Probe in Verdünnung 1:30 positiv, bei den 9 anderen völlig negativ aus. In der Zeit vom 2. bis 10. März wurden von diesen ersten 10 abermals und dann auch von den übrigen 28 neu hinzugekommenen Kranken Blutproben eingesandt.

Das Ergebniss dieser Widal'schen Proben war positiv in Verdünnung:

von	1:100	1:60	1:30
bei	16	8	7 Kranken
negativ			7 „

Also nur in 42 Procent der Fälle war die Widal'sche Probe in Verdünnung 1:100 positiv! Ein solches Ergebniss war im höchsten Grade auffallend. Wenn auch die Epidemie an sich einen milden Charakter zeigte, so musste doch nach den Erfahrungen, die wir in den letzten 3 Jahren bei etwa 500 Krankheitsfällen mit dieser Probe gemacht hatten, angenommen werden, dass hier noch besondere Eigenthümlichkeiten in der Krankheitsform bestanden.

Nach den früher innerhalb des VIII. Armeecorps auf Veranlassung des Herrn Corpsgeneralarztes Dr. Timann gemachten Feststellungen[1] tritt die Roseola mit grosser Regelmässigkeit vom 21. Tage ab nach der Ansteckung auf. Dies war auch bei dieser Epidemie der Fall, indem das erste Auftreten der Roseola von den behandelnden Sanitätsoffizieren hauptsächlich in der Zeit vom 23. bis 27. Februar bemerkt wurde. Aus diesen Beobachtungen und den sonstigen Krankheitserscheinungen schloss der Herr Corpsgeneralarzt Dr. Timann, dass die Ansteckung am 1. Februar und den nächsten darauf folgenden Tagen erfolgt sein musste, eine Schlussfolgerung, welche durch die Ermittelungen über die Schäden in dem Rohrnetz der Wasserleitung der Kaserne völlig bestätigt wurde. Nun hatte ich früher bei einer Zusammenstellung der hier bei 357 Krankheitsfällen vorgenommenen Widal'schen Proben zeigen können,[2] dass nach

[1] 2. Typhusepidemieen beim VIII. Armeecorps vom Verfasser. *Deutsche militärärztliche Zeitschrift.* 1901. S. 328 ff.

[2] Ueber den Werth der Widal'schen Serumreaction bei Typhus. *Ebenda.* 1901. S. 487 ff.

Ablauf der dritten Woche nach der Ansteckung die Agglutinationskraft des Blutes so zugenommen hat, dass dann mit ziemlicher Gewissheit ein positiver Ausfall der Widal'schen Probe erwartet werden kann. Bei dieser Epidemie war aber in der fünften und sechsten Woche nach der Ansteckung bei zahlreichen Fällen gar keine oder eine auffallend schwache Reaction zu bemerken. Die Ursache hierfür fand sich bei den weiteren Untersuchungen. Die erste Stuhlprobe erhielt die Station am 4. März. Der hier commandirte Hr. Assistenzarzt Dr. Görhardt fand darin bei einer Aussaat auf v. Drigalski-Conradi'schen Nährböden eine Anzahl blauer Colonieen aus Bacillen, die nach Form, Grösse und Beweglichkeit den Typhusstäbchen vollständig glichen, sich aber beim weiteren Culturverfahren von diesen, wie vom Bacterium coli in wesentlichen Punkten unterschieden. Das Blut, welches von diesem Kranken gleichzeitig eingeschickt war, zeigte mit echten Typhusstäbchen in Verdünnung 1:30 nach 3 Stunden keine Spur von Agglutination. Der Kranke hatte vom 18. bis 24. Febr. leichtes Fieber, am 25. Febr. roseolaverdächtige Flecken auf dem Bauch gezeigt und meist festen Stuhlgang gehabt. Wie gleich hier bemerkt werden soll, hatte er vom 10. bis 14. März 1902 ein leichtes Recidiv mit neuen Roseolaflecken auf dem Bauch und den Oberschenkeln. Dieselben Stäbchen fanden sich in der am 23. März übersandten Harnprobe eines anderen Kranken massenhaft bei der Aussaat auf v. Drigalski-Conradi-schen Nährböden. Dieser zweite Kranke hatte vom 26. Februar bis 6. März 1902 leicht gefiebert, vorübergehend an Durchfall gelitten, keine Roseola gehabt. Sein Blut zeigte mit echten Typhusstäbchen am 4. März eine Agglutination von 1:30, am 6. April von 1:60. Als die typhusähnlichen Stäbchen am 23. März 1902 im Harn gefunden wurden, befand sich der Kranke in bester Genesung. Am 8. April 1902 wurden keine Stäbchen in seinem Harn mehr gefunden.

Die bei diesen zwei Kranken gefundenen Stäbchen haben folgende Eigenschaften:

1. Form, Grösse, Beweglichkeit, Färbbarkeit.

Aeusserst lebhaft bewegliche Kurzstäbchen und schlanke Fäden, von Gaffky'schen Typhusstäbchen nicht zu unterscheiden, mit den üblichen Anilinfarben gut, nach Gram jedoch nicht zu färben.

2. Wachsthum auf Nährböden am üppigsten im Brütschrank bei 37°, aber auch bei Zimmerwärme.

a) Auf Gelatine schon am ersten Tage ein von Typhus und Bacterium coli verschiedenes Wachsthum. Die oberflächlichen Colonieen sind üppiger, nicht gefurcht, sondern stark granulirt, meist von herzförmiger Gestalt mit einem Nabel am Rande. Nach 3 bis 4 Tagen blendend weisse,



saftig halbkugelige, auf der Oberfläche hervortretende, 2 bis 3 mm im Durchmesser grosse Colonieen, welche die Gelatine nicht verflüssigen.

b) Auf schräg erstarrtem einfachen Agar und Glycerinagar Wachsthum, wie Typhusbacillen; nur bilden sich ebenso wie in Gelatine Stichculturen, häufig einige Gasblasen, wohl in Folge von Anwesenheit von Muskelzucker.

c) In gewöhnlicher Kochsalzpepton-Bouillon lebhaftes Wachsthum unter starker Kahmhautbildung nach 3 bis 4 Tagen, aber selbst nach 8 bis 10 Tagen keine Indolbildung.

d) Auf Kartoffeln unsichtbares Wachsthum wie Typhus.

e) In Milch selbst nach 10 Tagen bei 37° keine Spur von Gerinnung, keine Peptonisirung.

f) In Traubenzuckerbouillon Gährung.

g) In Rothberger's Neutralrothagar mit 0·3 Procent Traubenzucker Entfärbung mit Fluorescenz und Gasentwickelung, wenn die Impfung in den aufgekochten und auf 40° C. abgekühlten Nährboden erfolgte.

h) In Petruschky'scher Lackmusmolke Wachsthum mit leichter Trübung, aber ohne Farbenveränderung, keine Säurebildung.

i) Auf v. Drigalsky-Conradi'schen Nährböden nach 16 bis 18 Stunden blaue Colonieen, die etwas grösser und weniger durchscheinend als Typhuscolonieen und von den rothen Colonieen des Bacterium coli leicht zu unterscheiden sind.

k) Sporenbildung nicht beobachtet; dagegen sieht man namentlich bei frischen Bouillonculturen am Polende oder Rande der Stäbchen stärker lichtbrechende Babes-Ernst'sche Körperchen.

3. Verhalten gegen menschliches Blutserum.

Die beschriebenen Stäbchen wurden durch das Blutserum von 19 Kranken in der Verdünnung von 1:1000 oder 1:2000 innerhalb 30 bis 45 Minuten völlig agglutinirt. Am deutlichsten war dies makroskopisch in Uhrschälchen mit Agarculturaufschwemmungen oder mit 12 stündiger Bouilloncultur zu erkennen.

Wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht, ist die Agglutinationskraft für die typhusähnlichen Bacillen im Vergleich zu den echten Typhusbacillen eine sehr viel stärkere und Anfang April — also 8 Wochen nach der Ansteckung — noch unvermindert, als sie für echte Typhusbacillen schon ganz verschwunden, oder erheblich gesunken war (siehe Nr. 1, 2, 4, 5, 11, 14, 17, 19).

Das Serum von 5 anderen Typhuskranken, die nicht dieser Epidemie angehörten, zeigte mit echten Typhusbacillen sofort in mehrhundertfacher Verdünnung eine sehr deutliche Agglutination, dagegen mit den hier be-



Zusammenstellung.

Lfd. Nr.	Name des Kranken	Tag der Blutentnahme	Agglutination mit	
			echten Typhusstäbchen	typhusähnlichen Stäbchen
1	G.	20. Febr. 1902	1 : 30 —	
		5. April „	1 : 30 +	1 : 2000 +
2	H.	20. Febr. „	1 : 30 —	
		7. März „	1 : 60 +	
		5. April „	1 : 30 +	1 : 2000 +
3	W.	20. Febr. „	1 : 30 —	
		18. März „	1 : 100 +	1 : 1000 +
4	Ss.	18. März „	1 : 30 —	1 : 1000 +
		4. April „	1 : 30 —	1 : 2000 +
5	G.	7. März „	1 : 30 —	
		18. „ „	1 : 30 +	1 : 1000 +
		4. April „	1 : 30 +	1 : 2000 +
6	St.	20. Febr. „	1 : 30 +	
		7. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
7	Gr.	21. Febr. „	1 : 30 —	
		1. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
8	Gl.	8. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
9	W.	8. März „	1 : 100 +	1 : 1000 +
10	M.	1. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
11	D.	4. März „	1 : 60 +	
		4. April „	1 : 30 +	1 : 2000 +
12	Sch.	7. März „	1 : 100 +	1 : 1000 +
13	H.	1. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
14	Sot.	4. März „	1 : 30 +	
		4. April „	1 : 30 —	1 : 2000 +
15	O.	4. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
16	M.	8. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
17	F.	4. März „	1 : 30 +	
		4. April „	1 : 30 +	1 : 2000 +
18	M.	7. März „	1 : 100 +	1 : 2000 +
19	M.	18. März „	1 : 30 —	1 : 2000 +

1 : 30 — bedeutet keine Spur von Agglutination.
1 : 30 + bedeutet deutliche Agglutination bei Verdünnung 1 : 30.

schriebenen Stäbchen nicht die geringste fällende Wirkung. Ebenso agglutinirte das Serum von 15 gesunden, oder anderweitig kranken Leuten diese Stäbchen in keiner Weise.

4. Thierversuche.

Kaninchen I mit Aufschwemmung von 1 Oese 18 stündiger Agarcultur intraperitoneal geimpft, verendet nach 8 Stunden. Blutgefässe des Bauchfells stark gefüllt, trübe Flüssigkeit in der Bauchhöhle wimmelt von langen äusserst lebhaft beweglichen Stäbchen, die sich auch in kürzerer Form im Herzblut finden und als dieselben wie die eingespritzten erweisen.

Kaninchen II mit $^1/_{10}$ Oese intraperitoneal geimpft, verendet nach 3 Tagen unter starken Durchfällen. Bauchfell mit fribinösen Belägen bedeckt, geringer flockig-trüber Bauchfellerguss. Milz etwas vergrössert. Aus dem Herzblut neben Bacterium coli die eingespritzte Bakterienart gezüchtet.

Kaninchen III mit $^1/_{100}$ Oese intraperitoneal geimpft, sieht den ersten Tag krank aus, erholt sich dann wieder. Nach 10 Tagen Einspritzung von drei durch einstündiges Erwärmen auf 58° C. abgetödteten Agarculturen in die Bauchhöhle. Darnach keinerlei Krankheitserscheinungen. Dieselbe Einspritzung wird in 10 tägigen Zwischenräumen zwei Mal wiederholt. Das Serum agglutinirte 6 Tage nach der letzten derartigen Impfung die Stäbchen in Verdünnung von 1 : 2000. Hierauf intraperitoneale Einspritzung von $^1/_{10}$ Oese lebender Agarcultur, ohne dass irgend welche Krankheitszeichen eintraten. Agglutinationswerth des Serums jetzt auf 20000 gesteigert. Echte Typhusstäbchen werden von diesem Serum, das früher keinen Einfluss auf sie zeigte, jetzt bei 1 : 100 nach $^1/_2$ Stunde sehr deutlich, in stärkeren Verdünnungen nicht mehr agglutinirt.

Weitere Thierversuche sollen für die Beantwortung verschiedener Fragen noch vorgenommen werden.

Die beschriebenen Stäbchen nehmen demnach eine Mittelstellung zwischen den Gaffky'schen Typhusstäbchen und den meisten Bacterium coli-Arten ein. Von Typhusbacillen sind sie leicht durch ihr Wachsthum auf Gelatine, in Traubenzuckerbouillon und in Neutralrothagar, sowie durch ihre grosse Virulenz gegenüber Kaninchen, von Bacterium coli durch das Wachsthum auf Kartoffel, Milch, v. Drigalski-Conradi'schen Nährboden, durch das Fehlen der Indolbildung in Bouillon zu unterscheiden.

Die Stäbchen haben eine grosse Aehnlichkeit mit dem Bacillus Bremensis febris gastricae Kurth's[1] einigen Stämmen von Paratyphus von Schottmüller[2] verschiedenen, bei Fleischvergiftung gefundenen

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. S. 501 ff.

[2] *Ebenda.* 1900. S. 511 ff. — *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI. S. 368 ff.



Bacillenarten, z. B. derjenigen Fischer's[1] von der Rumflether Fleischvergiftungsepidemie, endlich mit dem kürzlich von Brion und Kayser[2] bei einem typhusartig verlaufenden Krankheitsfall aus Blut, Harn, Stuhl u. s. w. gezüchteten Bacillus. Kayser[3] hat kürzlich festgestellt, dass das Wachsthum der meisten zwischen dem Bacterium coli und typhi stehenden Bacillen auf v. Drigalski-Conradi'schem Typhusnährboden und in dem Rothberger'schen Neutralrothagar ein ziemlich gleiches ist, und ist es deshalb von Wichtigkeit, dass die von uns gefundenen Stäbchen ein gleiches Verhalten zeigen.

Sind nun diese typhusähnlichen Stäbchen die Erreger unserer Epidemie? Ich glaube diese Frage ist unbedingt zu bejahen, wenngleich ich die Entscheidung hierüber den Herren von der Typhuscommission in Trier überlassen könnte. Diese waren in der Lage, bei allen Kranken erschöpfende bakteriologische Untersuchungen mit allen Hülfsmitteln vorzunehmen und sind daher zu einem maassgebenderen Urtheil berechtigt. Wenn man aber überhaupt dem specifischen Agglutinationsvermögen des Blutserums bei Typhus und typhusähnlichen Erkrankungen einen diagnostischen Werth beilegt, dann kann man nach dem Ergebniss der oben aufgeführten Serumreaction, wie ich glaube, mit hinreichendem Grunde behaupten, dass die beschriebenen Stäbchen die Infectionserreger bei dieser Epidemie gewesen sind. Wenn diese Annahme zutrifft, dann musste auch derjenige Musketier, von dem man die Einschleppung in die Kaserne annahm, eine specifische Serumreaction zeigen. Dies war in der That der Fall. Ende Januar hatte er sich zuerst unwohl gefühlt und starken Durchfall gehabt, ohne sich aber krank zu melden. Erst als ein leichtes Recidiv eintrat, kam er in Behandlung. Er fieberte nur vom 25. bis 28. Februar 1902. Das am 8. März 1902 entnommene Blut zeigte mit den beschriebenen Stäbchen eine sehr deutliche makro- und mikroskopische Agglutination in Verdünnungen von 1:2000.

Zum Schluss möchte ich die ausserordentliche Erleichterung hervorheben, die das v. Drigalski-Conradi'sche Culturverfahren für die Aufsuchung von Typhuskeimen in verdächtigen Entleerungen hat.

Die nächste Zukunft wird uns ohne Zweifel den grossen Fortschritt, welcher damit in der wirksamsten Bekämpfung des Typhus gemacht ist, lehren.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 447 ff.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Hft. 13.

[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXI. S. 426 ff.



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber desinficirende Wandanstriche mit besonderer Berücksichtigung der Tuberculose.[1]

Von

Dr. **Lydia Rabinowitsch.**

Ueber die desinficirende Wirkung der Anstrichfarben, d. h. der Wandanstriche, welche in Wohnräumen, Krankenhäusern u. s. w. Verwendung finden, liegen aus früheren Jahren unseres Wissens keinerlei experimentelle Untersuchungen vor. Erst in neuerer Zeit ist man der hygienisch wichtigen Frage näher getreten, wie sich unsere gebräuchlichsten Wandanstriche und besonders die von der fortschreitenden Technik gelieferten Anstrichfarben den pathogenen Keimen gegenüber verhalten, mit denen wir in von gesunden und zumal von kranken Menschen bewohnten Räumen zu rechnen haben.

In der Litteratur finden wir über diesen Gegenstand als erste Arbeit Untersuchungen von Deycke[2] aus dem Jahre 1898, welcher Oel-, Kalk- und Leimfarben und zwei neue von den Hamburger Amphibolinfarbwerken gelieferte Farben auf etwaige desinficirende Eigenschaften gegenüber Staphylokokken, Streptokokken, Diphtherie-, Typhus- und Colibacillen prüfte und nicht unbeträchtliche Unterschiede der genannten Anstrichfarben bezüglich ihrer baktericiden Fähigkeit constatiren konnte, und zwar erwiesen sich als die besten Anstriche die Amphibolinfarbe, nicht ganz so gut die Oelfarben, und wesentlich schlechter die Kalk- und Leimfarben.

---

[1] Mit Genehmigung des Hrn. Ministers der geistlichen, Unterrichts- u. Medicinal-Angelegenheiten veröffentlicht.

[2] Ueber die Absterbebedingungen pathogener Keime auf gewissen Anstrichfarben. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXIII. S. 1033 u. 1081.



Auch Heimes[1], der in ähnlicher Weise wie Deycke seine Versuche anstellte, fand nicht geringe Unterschiede bezüglich der Desinfectionskraft bei den von ihm geprüften Anstrichfarben. Es wurden Eichen-, Pappel-, Tannenholz, Eisen- und Cementplatten mit Zonca-, Oel-, Leim-, Kalk-, und Emaillefarben bestrichen und mit Bouillonculturen von Staphylokokken, Streptokokken, Diphtherie-, Typhus- und Cholerabacillen inficirt. Auf dem Oel- und Zoncafarbenanstrich starben die genannten Bakterienarten am schnellsten ab, langsamer auf Emaille- und Amphibolinfarben und zu allerletzt, wie auch nach den Deycke'schen Versuchen auf Kalk- und Leimfarben.

In abweichender Weise hat Bosco[2] seine diesbezüglichen Untersuchungen ausgeführt, indem er eine Wandfläche seines Laboratoriums in 6 Theile zerlegte, von 5 derselben den ursprünglichen Kalkmörtel entfernte und mit den in italienischen Wohn- und Arbeitshäusern üblichen Wandbekleidungen versah. Als solche wurden Lackfarbe, Stuck, Leimfarbe, eine Papiertapete und Kalkputz verwandt. Im Grossen und Ganzen wurden also andere Anstriche und Wandbekleidungen gewählt, als wie sie von beiden oben genannten Autoren geprüft wurden. Bosco's Versuche unterscheiden sich ferner dadurch, dass neben Typhus-, Cholera-, Diphtherie-, Milzbrandbacillen, Pneumokokken, Staphylokokken auch Tuberkelbacillen mit in die Untersuchung hineingezogen wurden. Der einzige Versuch von Deycke mit einer Reincultur von Tuberkelbacillen ist deshalb oben nicht erwähnt, weil nur 2 Meerschweinchen injicirt wurden. Bosco hingegen arbeitete, um den natürlichen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, mit tuberculösem Sputum, welches er auf den beschriebenen Wandflächen ausstrich, nach 1, 2 u. s. w. Monaten abkratzte und Meerschweinchen injicirte. Aus den Tabellen geht hervor, dass nach 1 Monat noch sämmtliche Versuchsthiere tuberculös wurden, während sich nach 2 Monaten bereits die Tuberkelbacillen auf der Stuckbekleidung in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigt zeigten. Erst nach 3 Monaten waren auf Stuck und Lackfarbe die Tuberkelbacillen gänzlich abgestorben, nach 4 Monaten ferner auf Kalkputz, nach 5 Monaten auf Tapete und Leimfarbe, während sie zu dieser Zeit auf Mörtel noch lebensfähig geblieben waren.

Von einer chemischen Wirkung der von Bosco geprüften Wandbekleidungen auf die Bakterien kann also nicht die Rede sein, wie denn

[1] Ueber das Verhalten der Anstrichfarben zu den pathogenen Bakterien. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 11. — Sitzungsber. des medicin. Vereins in Greifswald.

[2] Bosco, Le pareti delle case come mezzo di conservazione e propagazione dei batteri patogeni. *Lavori di laboratorio dell' Istituto d'igiene de Palermo.* 1898. IV. p. 207.



auch Bosco selbst der Ansicht ist, dass in der physikalischen Beschaffenheit der von ihm inficirten Wandbekleidungen die Hauptursache ihres so verschiedenen Verhaltens pathogenen Bakterien gegenüber begründet sei. Uebrigens bezweckten Bosco's Untersuchungen nicht, die verschiedenen Wandbekleidungen auf ein etwaiges Desinfectionsvermögen gegenüber den pathogenen Keimen zu prüfen, sondern zu erfahren, ob überhaupt Unterschiede zwischen dem Verhalten der Keime auf verschiedenen Wandflächen in Bezug auf ihre Lebensfähigkeit und ihre Virulenz vorhanden sind. Kurz bemerkt seien hier noch die von Bosco gefundenen Unterschiede zwischen feuchten und trockenen Wänden; während auf letzteren die Bakterien bedeutend eher absterben, können sich auf feuchten Wänden z. B. Pneumokokken 15 bis 20 Tage, Diphtheriebacillen noch bis zu einem Monat lebensfähig erhalten.

Schliesslich wären die ausführlichen Untersuchungen von Jacobitz[1] aus dem hygienischen Institut in Halle zu erwähnen, welcher ausser den zum Theil von Deycke und Heimes geprüften Anstrichfarben noch vier neue von der Firma Rosenzweig & Baumann in Cassel gelieferte Porzellan-Emaillefarben auf ihre desinficirenden Eigenschaften untersucht hat. Ausser letztgenannten Farben wurden 2 Oelfarben (eine Bleiweiss- und eine Zinkweissölfarbe, Zoncafarbe, eine Amphibolin- und eine Hyperolinfarbe sowie eine gewöhnliche Leimfarbe auf Thon- und Holzplatten und in einigen Versuchen auf Blech- und Glasplatten ausgestrichen und nach 4- bis 6tägigem Trocknen mit verschiedenen Bakterienarten inficirt. Als solche wurden Cholera-, Diphtherie-, Typhus-, Milzbrandbacillen, Staphylokokken und Streptokokken untersucht. Ein Theil der Platten wurde bei Licht, der andere im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufbewahrt. In bestimmten Zwischenräumen, nach Stunden und Tagen, wurden gleichgrosse Mengen des Aufstriches abgekratzt, auf Nährböden verimpft und somit die keimtödtende Kraft der verschiedenen Farben festzustellen versucht. Aus den ausführlichen Angaben und Tabellen von Jacobitz geht unzweideutig hervor, dass bei den Porzellan-Emaillefarben Pef. 2097 B. und Pef. 2098 B. sowie den beiden Oelfarben der beste Desinfectionseffect gegenüber sämmtlichen geprüften Bakterienarten zu verzeichnen war. Auf diesen Farben waren Cholera-, Diphtherie-, Typhusbacillen bereits nach 4 bis 8 Stunden, Staphylokokken und Streptokokken nach 12 Stunden, Milzbrandsporen jedoch erst nach 1 Monat abgetödtet. Dann folgen in abnehmender Reihenfolge bezüglich der Desinfectionswirkung Zoncafarbe, die Porzellan-Emaillefarbe Pef. 2092, Pef. 2093, Amphibolin-, Hyperolin-

[1] Ueber desinficirende Wandanstriche. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVII. S. 70.



Tabelle

Deycke	Amphibolin I. und II (Hamburger Amphibolin-Farbwerke, C. Gluth) 1	Oelfarben 1½
Heimes	Oelfarbe — Zonca (Zonca & Co., Kitzingen a/M.) 1	Emaillefarbe — Amphibolin 2½
Jacobitz	Porzellanemaille — Oelfarben Pef. 2097 u. Pef. 2098, Zink- und Bleiweiss (Rosenzweig & Baumann, Cassel) 1	Zonca — Porzellanemaille Nr. 101 (Zonca & Co. Kitzingen a/M.) — Pef. 2092 (Rosenzweig & Baumann, Cassel) 2
Bosco	Lackfarbe — Stuck	Tapete
Rapp	Emaillefarben 2097 B. und 2098 B., X, Lo. (Rosenzweig & Baumann, Cassel) =	Zonca Nr. 101 (Zonca & Co., Kitzingen a/M.)
L. Rabinowitsch	Porzellanemaille — Emaillefarbe Pef. Lo. (Rosenzweig & Baumann, Cassel) — (Horn & Frank, Berlin)	Pefton, Nr. 45 168 (Rosenzweig & Baumann, Cassel) — Zonca, A. (Zonca & Co. Kitzingen a/M.)

Nachtrag bei

Broschniowsky	Oelfarbe 1	Emaillefarbe 2

I.

Kalkfarben 3	Leimfarben 5	Staphylococcus pyogenes flavus — Streptococcus erysipelatis — Diphtherie — Typhus — Coli — Pyocyaneus — Tuberculose (1 Vers. mit Reincultur)
Kalkfarbe 5	Leimfarbe 10	Staphylococcus aureus — Streptococcus erysipelatis — Diphtherie — Typhus — Cholera
Porzellanemaille Pef. 2093 (Rosenzweig & Baumann, Cassel) 8	Amphibolin (Amphibolin-Farbwerke, Ernsthofen) Hyperolin, Leimfarbe (Deininger) 70 (∞)	Staphylococcus aureus — Streptococcus erysipelatis — Diphtherie — Typhus — Cholera — Milzbrand (sporenhaltig).
Putz	Leimfarbe — Mörtel	Staphylococcus citreus — Diphtherie — Typhus — Cholera — Milzbrand — Diplococcus Fraenkel — Tuberculöses Sputum.
Emaillelackfarben (Finster & Meisner, München) (Fritze & Co., Offenbach) (Schachinger, München)		Staphylokokken — Typhus — Coli.
Hyperolin — Zinkweiss i/Oel (Deininger) (Hesterberg-Bernstein, Berlin)	Bleiweiss — Amphibolin i/Oel, (Hesterberg-Bernstein, Berlin) (Hamburger Amphibolin-Farbwerke, C. Gluth) Weisse Wasserfarbe (Hesterberg, Berlin)	Tuberculöses Sputum

der Correctur:

Leimfarbe 5	Tapete 7	Typhus — Staphylococc. aureus.



und Leimfarbe. Den drei letzteren Farben spricht Jacobitz eine eigentliche baktericide Fähigkeit ab. Deycke, Heimes und Jacobitz haben das Verhältniss der Lebensfähigkeit pathogener Keime auf den verschiedenen von ihnen geprüften Anstrichfarben, wie es sich aus ihren Versuchen ergab, in Zahlen ausgedrückt. Ich habe diese Zahlen zum Vergleich in Tabelle I übersichtlich zusammengestellt und ihnen die Resultate der Untersuchungen von Bosco und Rapp[1] sowie die meinigen in entsprechender Weise angereiht.

Ferner geht aus den interessanten Versuchen von Jacobitz hervor, dass zwischen den bei Licht und den im Dunkeln aufbewahrten Platten ein nennenswerther Unterschied sich nicht ergeben hat, und dass der für den Farbenanstrich gewählte Untergrund, sei es Holz oder Thon, Blech oder Glas, einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Wirkung der geprüften Anstrichfarben den Bakterien gegenüber ebenfalls nicht gehabt hat.

Auch gerade die für die Praxis wichtige Frage hat Jacobitz durch seine Versuche zu beantworten gesucht, wie lange nämlich die desinficirende Wirkung derartiger Farbenanstriche anhält. Es stellte sich nun heraus, dass selbst nach 10 Wochen langem Trocknen eine wenn auch etwas verzögerte, so doch sichere desinficirende Wirkung bei den Porzellan-Emaillefarben Pef. 2097, Pef. 2098 und den beiden Oelfarben vorhanden war. Sogar nach 4monatlichem Trocknen vermochten die genannten Farben noch eine nicht unerhebliche keimtödtende Wirkung auszuüben.

Wenn auch den bisherigen Untersuchungen über die desinficirenden Wandanstriche, besonders den eingehenden Untersuchungen von Jacobitz eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Praxis beizumessen ist, so weisen sie doch insofern eine grosse Lücke auf, als bisher gerade die Frage über das Verhalten der desinficirenden Farben gegenüber dem Tuberkelbacillus nicht durch eingehende Versuche beantwortet worden ist. Hatte Deycke nur einen Versuch, und zwar mit einer Reincultur von Tuberkelbacillen angestellt, so beziehen sich andererseits die zahlreichen Experimente Bosco's mit tuberculösem Sputum auf die gewöhnlichen Wandbekleidungen, die mit den eigentlichen desinficirenden Wandanstrichen, wie sie die Technik der letzten Jahre producirt hat, nichts zu thun haben. Der Tuberkelbacillus gehört aber sicherlich zu den pathogenen Keimen, welche für die Frage der desinficirenden Wandanstriche die grösste Bedeutung haben, und mit denen wir nicht nur in Krankenhäusern, zumal Lungenheilstätten u. s. w., sondern bei den zahlreichen an Lungentuberculose leidenden Kranken auch in unseren Wohnräumen zu rechnen

[1] Untersuchungen über desinficirende Wandanstriche. *Apotheker-Zeitung.* 1901. Nr. 86.



haben. Der Tuberkelbacillus beansprucht aber auch deshalb für unsere Frage ein erhöhtes Interesse, als er die meisten pathogenen Bakterien an Dauer der Lebensfähigkeit um ein bedeutendes übertrifft, und weil wir durch die Untersuchungen Flügge's und seiner Schüler wissen, dass an Tuberculose erkrankte Personen, die in ihrem Sputum Tuberkelbacillen beherbergen, beim Husten, Niesen und Sprechen feinste Tuberkelbacillen enthaltende Tröpfchen nach aussen befördern. Diese zum Theil auf die Wände niederfallenden Tröpfchen können dann durch directen Transport, wie auch durch Bildung tuberkelbacillenhaltiger Stäubchen eine weitere Infectionsgefahr für die Umgebung bedingen. Aber nicht nur durch die Tröpfcheninfection, sondern auch durch directes Berühren der mit Sputum beschmutzten Hände, Taschentücher u. s. w. kann eine Infection der Wände mit Tuberkelbacillen zu Stande kommen. Wenn auch der Lebensdauer der mit feinsten Sputumtröpfchen verspritzten Tuberkelbacillen eine bestimmte Grenze gesetzt ist — nach neueren Untersuchungen von B. Heymann[1] und Kirstein[2] bleiben dieselben in fein vertheiltem Zustande am zerstreuten Tageslicht 4 bis 6 Tage, an dunklen Stellen 3 Wochen und länger lebensfähig — so muss man sich andererseits vergegenwärtigen, dass bei einer oft Monate lang starken Husten- und Ausstreuungsperiode Seitens eines Phthisikers den abgestorbenen Bacillen sogleich stets neue lebensfrische nachfolgen und deren Reihen ergänzen. Und ferner scheint es durch die neueren Versuche wahrscheinlich geworden, dass in aus angetrockneten Sputumresten hervorgehenden Keimstäubchen die Tuberkelbacillen ihre Lebensfähigkeit länger bewahren als einzelne Bacillen, die mit feinsten Tröpfchen verschleppt werden. Aus dem Gesagten erhellt zur Genüge, dass in der Frage der desinficirenden Wandanstriche trotz der bisherigen eingehenden Versuche eine grosse Lücke auszufüllen war durch diesbezügliche Versuche mit dem Tuberkelbacillus, und zwar am zweckmässigsten natürlich mit tuberkelbacillenhaltigem Sputum. Denn trotz der grossen Desinfectionsfähigkeit gewisser Farben gegenüber verschiedenen pathogenen Keimen war nicht vorauszusehen, ob auch die bedeutend resistenteren Tuberkelbacillen zumal in ihrer schleimigen Umhüllung im Sputum irgend welche Beeinflussung in ihrer Lebensfähigkeit Seitens dieser Anstriche erleiden würden.

Ich gehe nunmehr zu meinen eigenen Untersuchungen über, die sich auf die Prüfung folgender Farben erstreckten.

---

[1] Versuche über die Verbreitung der Phthise durch ausgehustete Tröpfchen und durch trockenen Sputumstaub. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.

[2] Ueber die Dauer der Lebensfähigkeit von Krankheitserregern in der Form feinster Tröpfchen und Stäubchen. *Ebenda.* 1902. Bd. XXXIX.



1. Amphibolinfarbe der Hamburger Amphibolinfarbwerke von Karl Gluth,

2. Hyperolinfarbe der Hyperolinfarbwerke R. Deininger, Ober-Ramstedt in Hessen,

3. Zoncafarbe, A. Blauweiss, aus der Fabrik G. Zonca & Co. in Kitzingen a. M., Bayern,

4. Emaillefarbe der Firma Horn & Frank, Berlin,

5. Porzellan-Emaillefarbe (Pef.) Sorte Lo. Weiss, der Firma Rosenzweig & Baumann in Cassel,

6. Pefton, gesetzlich geschützt unter No. 45168, weiss, der Firma Rosenzweig & Baumann in Cassel,

7. zwei Oelfarben, eine Bleiweiss- und eine Zinkweiss-Oelfarbe der Firma Bernstein, bezogen von Hesterberg, Berlin,

8. eine gewöhnliche weisse Wasserfarbe bezogen von Hesterberg, Berlin.

Was die Anordnung der Versuche betrifft, so habe ich mich im Allgemeinen an diejenige von Jacobitz gehalten. Die einzelnen Farben wurden auf etwa 20 ^{qcm} grossen Holzplatten (Rothbuche) in gleichmässig dicker Schicht aufgestrichen, und zwar wurden von jeder Farbe mehrere Platten zu gleicher Zeit hergestellt. Es wurden übrigens nur Holzplatten bestrichen, da Jacobitz gezeigt hatte, dass der für den Farbenanstrich gewählte Untergrund keinen nennenswerthen Einfluss auf die Wirkung der Farben den Bakterien gegenüber auszuüben vermag. Dieselben wurden unbedeckt im Laboratorium bei einer Temperatur von 10 bis 15 ^{0} C. stehen gelassen und nach 8 bis 10 Tagen, innerhalb deren eine vollständige Oberflächentrocknung eingetreten war, mit tuberculösem Sputum inficirt. In späteren Versuchen wurden verschiedene Platten laut Tabelle II erst nach 24 tägiger Trocknung der Farbe inficirt. Zu sämmtlichen Versuchen wurde nur Sputum eines einzigen Patienten der Krankenabtheilung des Institutes benutzt, welches zahlreiche Tuberkelbacillen (Gaffky 8) und wenig Begleitbakterien enthielt. 1 ^{ccm} dieses Sputums, einem Meerschweinchen subcutan injicirt, erzeugte bereits nach 3 Wochen hochgradige tuberculöse Veränderungen. Das Sputum wurde mittels sterilen Haarpinsels in möglichst gleichmässiger und dünner, aber für die Augen wahrnehmbarer Schicht auf die Platten aufgetragen. Zur Controle wurden auch mehrere unbestrichene Holzplatten mit Sputum beschickt. Der grössere Theil der inficirten Platten wurde unbedeckt im Laboratorium bei zerstreutem Tageslicht auf Wandregalen aufgestellt, der kleinere Theil derselben in einem abgeschlossenen dunklen Raum aufbewahrt. Die Temperatur schwankte in beiden Räumen zwischen 10 bis 20 ^{0} C.



In bestimmten Zwischenräumen nach 1, 2, 4, 6 Tagen u. s. w. (wie aus den Tabellen ersichtlich ist) wurden stets möglichst gleich grosse Theile der inficirten Farbplatten mit einem sterilen, in physiologischer Kochsalzlösung durchtränkten Wattebausch abgerieben. Letzterer wurde dann wiederum in etwa 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, und dieses Material bei jedem Versuch auf je 2 Meerschweinchen subcutan verimpft. Die zur Injection verwandte Aufschwemmung wurde vor oder nach jedem Thierversuch einer mikroskopischen Controle unterworfen, und fast stets liess sich eine grosse Anzahl von Tuberkelbacillen nachweisen. In den wenigen Fällen, wo die mikroskopische Controle negativ ausfiel, wurde der Thierversuch nicht angeschlossen, oder wenn bereits ausgeführt, für ungültig erklärt. Anfänglich habe ich versucht, mit einem sterilen Messer das angetrocknete Sputum von den Farbplatten abzukratzen. Da sich aber auf diese Weise leicht Farbpartikelchen von den Platten mit ablösten, so wurde bei den weiteren Untersuchungen in der oben beschriebenen Weise (Abwischen mit feuchtem Wattebausch) verfahren. Diejenigen Autoren, die wie Deycke, Heimes und Jacobitz und auch Rapp das aufgetragene Infectionsmaterial mit dem Messer abkratzten und noch dazu mit Bouillonculturen arbeiteten, welche doch sicherlich schneller als tuberculöses Sputum eintrocknen, haben jedenfalls bei ihrem Verfahren einzelne Farbpartikelchen mit abgelöst. Werden dann solche Farbtheilchen, was schwerlich zu vermeiden ist, mit den Bakterien zusammen auf Nährböden, besonders Bouillon, übertragen, so ist ein nachträglicher Desinfectionseffect nicht auszuschliessen, der den ganzen Versuch in Frage stellt. Ich möchte aber noch bemerken, dass auch dem von mir geübten Modus des Abreibens mit feuchter Watte ein kleiner Uebelstand anhaftet, der allerdings nur die Wasserfarben betrifft, indem beim Abwischen der Platten und bei der Präparation des zur Verimpfung gelangenden Materials eine leichte Färbung entsteht. Da diese Wasserfarben aber bezüglich ihres Desinfectionswerthes, wenn ein solcher überhaupt noch anzunehmen ist, an letzter Stelle stehen, so ist meines Erachtens ein Fehler in der von mir geübten Versuchsanordnung ausgeschlossen.

Die Versuchsthiere wurden, falls sie nicht schon früher starben, nach ca. 2 bis 3 Monaten getödtet. Von 206 Meerschweinchen sind nur 12 früher oder später an Pneumonie eingegangen. Es mag dies besonders vermerkt werden, da die Platten während der ganzen Versuchsdauer unbedeckt im Zimmer standen. Zur Controle, dass nicht etwa durch Verstäubung des getrockneten Sputums eine Infection von Platte zu Platte stattgefunden hat, habe ich mehrere Staubproben von den Regalen und von verschiedenen Stellen des Zimmers an Meerschweinchen verimpft, stets aber mit negativem Resultat. Im Ganzen ist nur der Ausfall von

Tabelle II.

Wandanstriche	Platten bei Licht aufbewahrt.											Platten im Dunkeln aufbewahrt.				
	1 Tag	2 Tage	4 Tage	6 Tage	8 Tage	14 Tage	33 Tage	47 Tage	63 Tage	81 Tage	110 Tage	5 Tage	14 Tage	50 Tage	85 Tage	110 Tage
Porzellanemaillefarbe Pef. Sorte Lo. weiss (Rosenzweig & Baumann, Cassel)	+	+	—	—		—	—o		—o			+	+	—	—	
Emaillefarbe (Horn & Frank, Berlin)	+	+	—	—	—	—	—o		—o	—o		+	+	—	—	
Pefton, gesetzlich geschützt, Nr. 45168 weiss (Rosenzweig & Baumann, Cassel)	+		+	—	—	—	—o		—o	—o		+	+	—		
Zoncafarbe A, blauweiss (Zonca & Co., Kitzingen a/M., Bayern)	+		+	—	—	—	—o		—o	—o		+	+	—		
Hyperolinfarbe (Deininger, Ober-Ramstedt, Hessen)	+		+	+		+		—		—		+	+	—	—	
Zinkweissoelfarbe (bezogen durch Hesterberg, Berlin)	+		fällt aus	+		+		+		—		+		+		—
Bleiweissoelfarbe (bezogen durch Hesterberg, Berlin)	+		+	+		+		+		+	—	+		+		
Amphibolinfarbe (Amphibolin-Farbwerke C. Gluth, Hamburg)	+		+	+		+		fällt aus		+		+	+	+		
Weisse Wasserfarbe (bezogen durch Hesterberg, Berlin)	+		+			+				+				+		—
Holzplatte ohne Farbe zur Controle	+	+	+	+		+	+		+	+	—	+	+	+		+

+ bedeutet: lebende virulente Tuberkelbacillen. — bedeutet: Tuberkelbacillen abgetödtet. —o bedeutet: die betreffenden Platten waren erst nach 24tägiger Trocknung der Farben inficirt worden.

2 Versuchen zu verzeichnen, bei denen beide Thiere an Pneumonie ohne Zeichen einer tuberculösen Erkrankung gestorben sind.

Zur besseren Uebersicht sind sämmtliche Versuche in eine Tabelle eingetragen, in der an erster Stelle die Farben verzeichnet sind, welche das grösste Desinfectionsvermögen besitzen. Es folgen die Farben, welche nur sehr geringe oder gar keine baktericiden Eigenschaften aufweisen, in absteigender Reihenfolge.

Aus Tabelle II ergiebt sich, dass bereits am 4. Tage nach Auftragung des tuberculösen Sputums auf die mit Porzellanemaillefarbe Pef. Lo. (Firma Rosenzweig & Baumann) und mit Emaillefarbe (Horn & Frank) bestrichenen und bei Licht aufbewahrten Platten die Tuberkelbacillen vollkommen abgetödtet waren, während dies auf der Peftonplatte (Rosenzweig & Baumann) und der Zoncaplatte erst am 6. Tage der Fall war. Wenn wir uns andererseits vor Augen halten, dass auf der zur Controle angelegten mit Sputum inficirten Holzplatte das Sputum noch nach 81 Tagen seine Virulenz bewahrt hatte, während der Thierversuch erst nach fast 4 Monaten (110 Tage) negativ ausfiel, so können wir nicht umhin, den erstgenannten vier Farbenanstrichen ein hohes Desinfectionsvermögen dem Tuberkelbacillus gegenüber zuzusprechen. Was die übrigen Anstriche betrifft, so wären vielleicht noch bei der Hyperolinfarbe geringe baktericide Eigenschaften zu verzeichnen, während wir der Amphibolinfarbe, den beiden von uns geprüften Oelfarben, sowie der Wasserfarbe jegliches Desinfectionsvermögen gegenüber tuberculösem Sputum absprechen müssen.

Wir können also im Grossen und Ganzen den früheren Autoren beipflichten, dass zwischen den einzelnen Farbenanstrichen ganz beträchtliche Unterschiede bezüglich ihres Verhaltens pathogenen Bakterien gegenüber obwalten. Aus der Zusammenstellung der Tabelle I ersehen wir ferner, dass auch unsere Resultate bis auf wenige Ausnahmen mit den Ergebnissen der anderen Autoren übereinstimmen, soweit sie sich auf die Prüfung derselben Anstriche und auf Präparate ein und derselben Fabrik beziehen, obwohl wir im Gegensatz zu jenen Autoren vorläufig nur von Versuchen mit tuberculösem Sputum gesprochen haben. Beginnen wir mit der Zoncafarbe, so hat dieselbe nach Heimes den besten, nach Jacobitz den zweitbesten Desinfectionswerth gezeigt; auch in unseren Versuchen ist die Zoncafarbe, wie bereits oben gesagt, an zweiter Stelle zu nennen. Eine merkliche Differenz in den Resultaten von Heimes und Jacobitz besteht eigentlich kaum, da auch Heimes gleich Jacobitz die Oelfarben an erster Stelle nennt und da er die neueren von der Firma

Rosenzweig & Baumann, Cassel gelieferten Farben noch nicht geprüft hatte. Auch bezüglich der schlechten oder gar nicht desinficirenden Anstriche, wie der Hyperolin, Amphibolin und Wasserfarbe, stimmen unsere Resultate im Wesentlichen mit denen von Jacobitz überein. Anders verhält es sich mit den beiden von mir geprüften Oelfarben, denen ich im Gegensatz zu Heimes und Jacobitz ein Desinfectionsvermögen abgesprochen habe. Hierzu möchte ich bemerken, dass einerseits bei der Mannigfaltigkeit der Oelfarben grosse Differenzen in ihrer Zusammensetzung bestehen können, dass aber andererseits auch jede einzelne Bakterienart, wie schon Bosco bemerkte und auch aus den Versuchen von Jacobitz sich ergiebt, sich auf ein und demselben Wandanstrich verschieden verhält. Bei der Sonderstellung, welche der Tuberkelbacillus bezüglich seines biologischen Verhaltens in der Reihe der pathogenen Bakterien einnimmt, dürften demnach meine negativen die Oelfarben betreffenden Ergebnisse nicht schwer zu erklären sein.

Von den beiden meinerseits geprüften Anstrichen der Firma Rosenzweig & Baumann, Cassel ist die Farbe Pefton mit den von Jacobitz geprüften Marken Pef. 2097 und Pef. 2098 derselben Bezugsquelle identisch, während die zweite von mir untersuchte Porzellanemaillefarbe Pef. Lo. der bei Jacobitz unter Pef. 2093 angeführten Marke entspricht. Es ergeben sich bezüglich der Porzellanemaillefarben der genannten Casseler Fabrik zwischen Jacobitz und mir insofern geringe Differenzen, als ich der Marke Pef. Lo. gleich Pef. 2093 bezüglich ihrer baktericiden Eigenschaften dem Tuberkelbacillus gegenüber den Vorzug gebe, während Jacobitz die von ihm untersuchten Bakterienarten am schnellsten auf den Farben Pef. 2097 und Pef. 2098 absterben sah. Wir stimmen aber im Allgemeinen darin überein, dass die Porzellanemaillefarben der Firma Rosenzweig & Baumann neben den anderen in Tabelle I bezeichneten Anstrichen einen hohen Desinfectionswerth besitzen. Aus einer kurzen, nach Abschluss unserer Versuche erschienenen Publication von Rapp geht hervor, dass auch er den Porzellanemaillefarben von Rosenzweig & Baumann, sowie der Zoncafarbe eine grössere keimtödtende Wirkung zuschreibt, wie den anderen von ihm geprüften Farben. Erwähnen möchte ich hier noch, dass ich neben der Porzellanemaillefarbe Pef. Lo. eine Emaillefarbe der Firma Horn & Frank, Berlin an erster Stelle in meiner Tabelle genannt habe. Ich habe die anderen Farben in dieser Zusammenstellung der Reihe nach, ihrem Desinfectionswerth entsprechend, angeführt, habe mich aber nicht für berechtigt gehalten, das Verhältniss der Lebensfähigkeit des Tuberkelbacillus auf den verschiedenen von mir geprüften Anstrichen, wie es sich aus meinen Versuchen ergab, nach dem Beispiel von Deycke,



Heimes und Jacobitz in Zahlen auszudrücken, obwohl ich im Gegensatz zu diesen Autoren nur mit einer Bakterienart, und zwar mit dem tuberculösen Sputum eines einzigen Patienten, also unter möglichst gleichen Bedingungen gearbeitet habe. Meines Erachtens muss man überhaupt bei derartigen Abtödtungsversuchen von vergleichenden Zahlenangaben Abstand nehmen, da nicht nur verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart nicht unwesentliche Unterschiede in Virulenz und Lebensfähigkeit aufweisen, sondern sogar die einzelnen Individuen eines Stammes chemischen und physikalischen Einflüssen gegenüber eine sehr ungleiche Widerstandskraft zeigen. Wir wissen, dass bei einem bestimmten Temperaturgrade oder bei Einwirkung eines Desinficiens in bestimmter Menge nicht immer gleich sämmtliche Individuen einer Cultur in ihrer Lebensfähigkeit gehemmt werden, sondern ein grösserer oder kleinerer Theil derselben, welcher sich durch grössere Lebenskraft und Widerstandsfähigkeit auszeichnet, am Leben bleibt, bis die zur Abtödtung der ganzen Cultur nothwendige Energie geleistet ist. Zwischen Lebensfähigkeit und Absterbebedingungen der Mikroorganismen sind gewisse Grenzen gezogen, die nicht zum Mindesten von der verschiedenen Resistenz der einzelnen Bakterienarten abhängig sind. Bei der hohen Widerstandsfähigkeit des Tuberkelbacillus gegenüber schädigenden äusseren Einflüssen müssen wir diese Grenzen eher zu weit als zu eng annehmen. Ich habe mich auch deshalb gescheut, das Desinfectionsvermögen der einzelnen Anstriche in Zahlen auszudrücken, da bei der sehr verschiedenartigen chemischen Zusammensetzung der von mir geprüften Farben die Intensität der Desinfectionskraft sicherlich nicht allein nach der Zeit ihrer abtödtenden Wirkung zu bewerthen ist. Durch diese Erwägungen veranlasst, will ich nicht die Behauptung aussprechen, dass die Pefton- und Zoncafarbe etwa ein geringeres Desinfectionsvermögen besitzen, als die Marke Pef. Lo. und die Berliner Emaillefarbe, da auf den letzteren beiden Farben die Tuberkelbacillen im Sputum zwei Tage früher abgestorben waren, als auf den ersten beiden Farbenanstrichen, sondern will die eben genannten vier Farben zusammen den anderen in der Tabelle aufgeführten gegenüberstellen, die erst nach ein bis zweimonatlicher Einwirkung oder überhaupt keine nennenswerthe Beeinflussung der Tuberkelbacillen haben erkennen lassen.

Ich gehe nun zu den Versuchen über, die ich mit den im Dunkeln aufbewahrten Platten angestellt habe. Dieselben waren in gleicher Weise wie die anderen Platten mit Farbenanstrichen versehen und zu derselben Zeit und mit demselben Sputum inficirt worden. Auch für diese Versuche waren unbestrichene, mit Sputum inficirte Holzplatten zur Controle im Dunkeln aufgestellt worden. Von diesen Platten wurde nach 5, 14, 50,



85 und 110 Tagen (s. Tabelle II) das eingetrocknete Sputum in der oben beschriebenen Weise entnommen und bei jedem Versuch auf je 2 Meerschweinchen verimpft. Wir ersehen aus der Tabelle, dass die Reihenfolge der ihrem Desinfectionswerthe nach angeführten Farben bei den im Dunkeln gehaltenen Platten vollkommen der Reihenfolge der belichteten Farbplatten entspricht, mit dem Unterschiede, dass auf den Dunkelplatten die Tuberkelbacillen bedeutend später abstarben. Während in der ersten Versuchsreihe auf den beiden Anstrichen der Firma Rosenzweig & Baumann in Cassel sowie auf Zonca und der Berliner Emaillefarbe die Tuberkelbacillen bereits nach 4 bis 6 Tagen abgestorben waren, zeigten sich dieselben auf den entsprechenden Dunkelplatten noch nach 14 Tagen lebensfähig, bei der Untersuchung nach 50 Tagen waren sie sodann abgetödtet. In der Zwischenzeit sind leider keine Versuche angestellt worden, es ist jedoch anzunehmen, dass die Tuberkelbacillen auf diesen Farbplatten auch im unbelichteten Raum schon früher abgestorben waren. Zwischen diesen desinficirenden Anstrichen und den Oel-, Amphibolin- und Wasserfarben, auf denen die Tuberkelbacillen im Dunkeln noch nach 50 Tagen ihre volle Lebensthätigkeit bewahrt hatten, steht wiederum wie bei den im Licht gehaltenen Platten die Hyperolinfarbe. Auf der Controldunkelplatte waren die Tuberkelbacillen auch nach 110 Tagen noch nicht abgestorben.

Die Versuche der zweiten Versuchsreihe stimmen also bezüglich des Desinfectionsvermögens der einzelnen Anstriche mit denen der ersten Serie vollkommen überein, ja sie ergänzen sie gewissermaassen, da sie den die Abtödtung der Bakterien begünstigenden Einfluss des Lichtes ausschalten und somit zur Evidenz beweisen, dass die desinficirende Wirkung der Anstriche hauptsächlich in der chemischen Zusammensetzung der Farben begründet ist. Es soll damit nicht geleugnet werden, dass auch die physikalischen Verhältnisse der einzelnen Farbenanstriche, wie glatte oder rauhe Oberfläche, grössere oder geringere Porosität derselben u. s. w. eine wenn auch untergeordnete Rolle bei dem Abtödtungsprocess spielen.

Im Hinblick auf die Eingangs kurz berührten Untersuchungen von Heymann und Kirstein, nach denen in versprayten und auf natürliche Weise beim Husten ausgeschleuderten Sputumtröpfchen die Tuberkelbacillen im belichteten Raum nur 4 bis 6 Tage, im unbelichteten ca. 3 Wochen lebensfähig blieben, könnte eingewendet werden, dass ja auf unseren desinficirenden Wandanstrichen und zumal im belichteten Raum die Tuberkelbacillen auch erst nach 4 bis 6 Tagen abgetödtet werden, dass also neben dem schädigenden Einfluss des Lichtes nicht nennenswerthe desinficirende Eigenschaften der Farben bei der Ver-



nichtung der Bacillen mit im Spiele gewesen sein können. Demgegenüber muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass Tuberkelbacillen in eingetrockneten Sputummassen ihre Lebensfähigkeit natürlich bei Weitem länger bewahren als einzelne Bacillen, die mit feinsten Tröpfchen verschleppt werden, d. h. dass die Lebensdauer der Bakterien direct von der Dichtigkeit der Bakterienmasse abhängig ist, die dem schädlichen Einflusse des Lichtes, der Austrocknung, sowie chemischer Agentien ausgesetzt ist. Im Uebrigen bewiesen ja schon die Controlplatten sowie die schlechten Farbplatten der ersten Versuchsreihe im belichteten Raum, dass neben der Einwirkung des Lichtes und der Austrocknung in erster Linie chemische Eigenschaften der Farben deren Desinfectionsvermögen bedingen.

Es könnte nach unseren Resultaten ferner auffallend erscheinen, dass Jacobitz diesen Unterschied zwischen den bei zerstreutem Tageslicht und den im Dunkeln aufgestellten Platten nicht festgestellt hat. Nun erstens hat Jacobitz mit Bakterien gearbeitet, deren Resistenz gegenüber schädigenden äusseren Einflüssen bedeutend geringer ist, als diejenige des Tuberkelbacillus.[1] Des Weiteren aber können wir auch der von Jacobitz selbst gegebenen Erklärung beipflichten, dass die bakterientödtende Kraft des zerstreuten Tageslichtes erheblich langsamer zur Geltung kommt, als die durch gewisse chemische Substanzen hervorgerufene desinficirende Wirkung der betreffenden Farben. Aus diesen Gründen haben seine Resultate, die im belichteten und unbelichteten Raum die gleichen waren, nichts Befremdliches auf sich.

Nachtrag bei der Correctur: An dieser Stelle möchte ich der sehr eingehenden interessanten Untersuchungen von Broschniowsky[2] Erwähnung thun, von der ich erst bei der Correctur meiner Arbeit durch die Freundlichkeit des Hrn. Prof. N. Tschistowitsch Kenntniss erhielt. Ausser einer grossen Reihe der verschiedensten Metalle und Holzarten hat der Verfasser eine Oelfarbe, eine Emaille- und Leimfarbe, sowie eine Tapete auf ihr etwaiges Abtödtungsvermögen gegenüber dem Typhusbacillus und Staphylococcus aureus untersucht. Von diesen vier Wandbekleidungen bezw. Anstrichen wurden je vier Farben, weiss, schwarz,

[1] So hat ferner Axel L. Larsen durch exacte vergleichende Untersuchungen mit künstlichem Licht von constanter Lichtstärke mittels eines Finsen'schen Sammelapparates nachgewiesen, dass verschiedene Bakterienarten verschieden vom Lichte beeinflusst werden, und dass selbst zwischen ganz nahe stehenden Arten bedeutende Unterschiede vorhanden sein können. (Haben die verschiedenen Bakterienarten dieselbe Widerstandskraft dem Lichte gegenüber? *Meddelelser fra Finsens medicinske Lysinstitut.* Kopenhagen 1899. I.

[2] Ueber die Einwirkung verschiedener Unterlagen auf die Lebensfähigkeit der Bakterien. *Petersburger Dissertation 1901.*



roth, violett geprüft, und von diesen wiederum je ein Versuch im belichteten und unbelichteten Raum angestellt. Am stärksten keimtödtend wurde die Oelfarbe, etwas schwächer die Emaillefarbe befunden, während Leimfarbe und Tapete nur ein äusserst geringes Desinfectionsvermögen zeigten. Was uns aber an dieser Stelle am meisten interessirt, ist die Thatsache, dass nach Broschniowsky das Licht bei dem Abtödtungsprocess als ein nicht zu unterschätzender Factor anzusehen ist, der besonders bei den resistenten Bakterienarten in Betracht kommt. Während beim Typhusbacillus die Unterschiede im belichteten und unbelichteten Raum sehr unbedeutend waren, traten sie bei den äusserst resistenten Staphylokokken in prägnanter Weise hervor. Wir finden hierin nicht nur ein Analogon zu unseren eigenen Resultaten, den Tuberkelbacillus betreffend, sondern auch eine Bestätigung der oben von uns gegebenen Erklärung bezüglich der im belichteten und unbelichteten Raum kaum von einander abweichenden Ergebnisse von Jacobitz, welche übrigens Broschniowsky noch unbekannt waren. Dieser Autor hat im Vergleich zu Jacobitz auf erheblich langsamer desinficirenden Anstrichen, wie aus den beiderseitigen Zahlenangaben hervorgeht, das Abtödtungsvermögen gegenüber Typhusbacillen und Staphylokokken studirt, so dass der bakterienfeindliche Einfluss des Lichtes eben besser zur Geltung kommen konnte. Was die vier verschiedenen Farben der einzelnen Wandanstriche betrifft, so starben die Keime im Allgemeinen am schnellsten auf den weissen, langsamer auf den rothen und violetten, zuletzt auf den schwarzen Farben ab. Diese Differenzen sollen jedoch nach Broschniowsky nicht etwa durch eine verschieden starke Einwirkung des Lichtes, sondern durch die verschiedene chemische Zusammensetzung der zur Färbung gebrauchten Substanzen bedingt sein.

Ich komme nun schliesslich zu der gerade für die Praxis wichtigen Frage, wie lange nämlich die desinficirende Wirkung derartiger Farben anzuhalten vermag. Jacobitz hatte, wie schon erwähnt, noch nach 4 Monaten ein nicht unerhebliches Desinfectionsvermögen zu constatiren vermocht. Wie aus einer gerade während der Zusammenstellung unserer Arbeit erschienenen zweiten Mittheilung desselben Autors[1] hervorgeht, konnte er bei den Porzellan-Emaillefarben Pef. 2097 und Pef. 2098, bei der Zinkweissoelfarbe und bei der Zoncafarbe feststellen, dass deren Desinfectionsvermögen noch 6 Monate nach dem Auftragen der Farben nur wenig abgeschwächt erhalten geblieben war. Im Gegensatz hierzu hat Rapp bei der Zoncafarbe schon nach 46 Tagen ($1^1/_2$ Monate) eine bedeutende Abnahme der Desinfectionskraft bemerken zu können geglaubt.

[1] Ueber desinficirende Wandanstriche. *Hygienische Rundschau.* 1902. Nr. 5.

Bei der Wichtigkeit dieser Frage habe ich einige orientirende Versuche in besagter Richtung angestellt. Von der Porzellan-Emaillefarbe Pef. Lo. der Pefton-, Zonca- und Berliner-Emaillefarbe wurde je eine Platte erst nach 24tägiger Trocknung mit Sputum inficirt. Von diesen Platten wurde das eingetrocknete Sputum erst nach 33, 63 und 81 Tagen entnommen und der Thierversuch angeschlossen. Diese Versuche sind in Tabelle II durch ein —o vermerkt. Die Versuche ergaben, dass selbst nach 24tägiger Trocknung der genannten 4 Farben, deren Desinfectionsvermögen auch dem Tuberkelbacillus gegenüber ungeschwächt erhalten geblieben war, während auf den uns nunmehr als nicht desinficirend bekannten Farbenanstrichen, die einige Tage nach der Trocknung inficirt waren, das eingetrocknete Sputum noch nach 47 und 81 Tagen sich als virulent erwiesen hatte.

Fassen wir das Resultat unserer Untersuchungen zusammen, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass wir in verschiedenen Farben, wie den beiden Porzellan-Emaillefarben von Rosenzweig & Baumann in Cassel, der Berliner Emaillefarbe und der Zoncafarbe Wandanstriche kennen gelernt haben, die sich durch ihre hervorragenden keimvernichtenden Eigenschaften zumal tuberkelbacillenhaltigem Sputum gegenüber vor anderen Farbenanstrichen vortheilhaft auszeichnen. Wir haben ferner erfahren, dass dieses Desinfectionsvermögen der Farben hauptsächlich auf ihrer chemischen Zusammensetzung beruht, ohne auf dieselbe bezüglich ihrer Bindemittel u. s. w. näher eingehen zu wollen, und dass die physikalischen Eigenschaften nur eine untergeordnete Rolle bei dem Abtödtungsprocess spielen. Auch für die praktische Verwerthbarkeit dieser Farben sind nicht unwichtige Ergebnisse gewonnen worden, insofern ihr Desinfectionsvermögen noch nach Wochen und Monaten als fast ungeschwächt fortbestehend anerkannt werden konnte. Derartige Wandanstriche dürften demnach besonders für solche Krankenhausräume geeignet erscheinen, in denen eine dauernde oder häufig wiederkehrende Infectionsgefahr vorhanden ist. Ich möchte hier noch einen Punkt besonders hervorheben. Da diese desinficirenden Wandanstriche erst in den letzten Jahren von der Technik producirt und in den Handel gebracht worden sind, und bisher ja nur Präparate einiger weniger Fabriken auf ihre keimtödtende Wirkung untersucht wurden, so ist anzunehmen, dass wohl auch noch von anderen Farbfabriken Wandanstriche geliefert werden, welche bezüglich ihrer Desinfectionskraft den obigen an die Seite gestellt werden können. Für die Praxis werden natürlich diejenigen desinficirenden Farben sich am meisten empfehlen,





welche neben den wesentlich für Anstriche erforderlichen Vorzügen, wie Glätte des Anstriches, leichte Streichbarkeit, grosse Deckkraft u. s. w. auch die Einwirkung unserer gebräuchlichsten Desinfectionsmittel, wie Carbol- und Sublimatlösungen, sowie Formalindämpfe vertragen. Dass die beiden Porzellan-Emaillefarben der Firma Rosenzweig & Baumann, Cassel, jene Vorzüge besitzen und den genannten Desinficientien selbst in stärkeren Lösungen Tage lang, ohne irgendwelche Schädigung Stand halten, darauf ist bereits von Jacobitz besonders hingewiesen worden. Durch eigene Versuche konnte ich mich überzeugen, dass diese Anstriche auch nach mehrmaligem Abwaschen keine Einbusse in ihrer desinficirenden Wirkung erlitten. Auf die oben genannten Desinfectionsmittel werden wir bei der Reinigung der Krankenräume auch in Zukunft nicht verzichten können, obwohl wir das hervorragende Desinfectionsvermögen der neueren Wandanstriche als eine schätzens- und wünschenswerthe Eigenschaft begrüssen müssen, die eine spätere Desinfection des Raumes mit den bisher üblichen Mitteln vorzubereiten und wirksam zu unterstützen vermag. Und aus diesem Grunde dürften gerade die Anstriche, welche dem Tuberkelbacillus gegenüber eine starke keimtödtende Wirkung auszuüben vermögen, für Krankenhäuser und speciell Lungenheilstätten von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein, da sie die von den Kranken ausgehusteten und verstreuten Tuberkelbacillen alsbald vernichten und so eine erneute und weitere Infection für die Umgebung verhindern.



Tabelle III. Nach 1 Tag (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
26. August	1	Sputum Controle		21	16. Septbr.	Tuberculose
26. „	2	desgl.		29	24. „	„
27. „	3	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)	9. October	43		„
27. „	4	desgl.	21. „	55		„
27. „	5	Amphibolin		57	23. October	„
27. „	6	desgl.	23. „	57		„
27. „	7	Hyperolin	23. „	57		„
27. „	8	desgl.	11. „	45		„
27. „	9	Zonca		56	22. „	„
27. „	10	desgl.		56	22. „	„
27. „	11	Emaillefarbe	12. Novbr.	77		„
27. „	12	desgl.	30. „	95		„
28. „	13	Porzellanemaille Pef. Lo.		94	30. Novbr.	„
28. „	14	desgl.	24. October	57		„
28. „	15	Pefton	29. „	62		„
28. „	16	desgl.		100	6. Decbr.	„
28. „	17	Bleiweiss in Oel		65	1. Novbr.	„
28. „	18	desgl.		65	1. „	„
28. „	19	Zinkweiss in Oel		65	1. „	normal (gravida)
28. „	20	desgl.		65	1. „	Tuberculose
28. „	21	Weisse Wasserfarbe		65	1. „	„
28. „	22	desgl.		65	1. „	„

Nach 2 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
28. August	23	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		63	30. October	Tuberculose
28. „	24	desgl.		63	30. „	„
15. Novbr.	25	Emaillefarbe		57	11. Januar	„
15. „	26	desgl.	23. Decbr.	38		„
15. „	27	Porzellanemaille Pef. Lo.		55	9. „	„
15. „	28	desgl.		55	9. „	„

Nach 4 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
30. August	29	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		63	1. Novbr.	Tuberculose
30. „	30	desgl.		63	1. „	„
30. „	31	Amphibolin		62	31. October	„
30. „	32	desgl.		62	31. „	„
30. „	33	Hyperolin		62	31. „	„
30. „	34	desgl.		62	31. „	„
30. „	35	Zonca		62	31. „	„
30. „	36	desgl.	26. Septbr.	27		Pneumonie
31. „	37	Emaillefarbe		62	1. Novbr.	normal
31. „	38	desgl.		62	1. „	„
31. „	39	Porzellanemaille Pef. Lo.		62	1. „	„
31. „	40	desgl.		62	1. „	„
31. „	41	Pefton		62	1. „	Tuberculose
31. „	42	desgl.		62	1. „	„
2. Septbr.	43	Bleiweiss in Oel	4. October	32		„
2. „	44	desgl.		93	4. Decbr.	normal (gravida)
2. „	45	Zinkweiss in Oel	5. „	33		Pneumonie
2. „	46	desgl.		93	4. „	normal (gravida)
2. „	47	Weisse Wasserfarbe		63	4. Novbr.	Tuberculose
2. „	48	desgl.		87	28. „	„

Nach 6 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
1. Septbr.	49	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		64	4. Novbr.	Tuberculose
1. „	50	desgl.		88	28. „	„
1. „	51	Amphibolin		62	2. „	„
1. „	52	desgl.		90	30. „	„
1. „	53	Hyperolin		62	2. „	„
1. „	54	desgl.		90	30. „	„

Nach 6 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
1. Septbr.	55	Zonca		62	2. Novbr.	normal
1. „	56	desgl.		90	30. „	„
2. „	57	Emaillefarbe		61	2. „	„
2. „	58	desgl.		89	30. „	„
2. „	59	Porzellanemaille Pef. Lo.		61	2. „	„
2. „	60	desgl.		89	30. „	„
2. „	61	Pefton		61	2. „	„
2. „	62	desgl.		89	30. „	„
4. „	63	Bleiweiss in Oel		93	6. Decbr.	Tuberculose
4. „	64	desgl.	6. Novbr.	63		Pneumonie
4. „	65	Zinkweiss in Oel	4. Decbr.	91		„
4. „	66	desgl.	3. „	90		Pneumonie u. Tuberculose

Nach 8 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
4. Septbr.	67	Emaillefarbe		61	4. Novbr.	normal
4. „	68	desgl.		91	4. Decbr.	„
4. „	69	Pefton		61	4. Novbr.	„
4. „	70	desgl.		91	4. Decbr.	„
4. „	71	Zonca		91	4. „	„
4. „	72	desgl.		91	4. „	„

Nach 14 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
9. Septbr.	73	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		92	10. Decbr.	Tuberculose
9. „	74	desgl.		92	10. „	„
9. „	75	Amphibolin		92	10. „	„
9. „	76	desgl.		92	10. „	„
9. „	77	Hyperolin		92	10. „	beginnende Tuberculose
9. „	78	desgl.		92	10. „	normal (gravida)

Nach 14 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
9. Septbr.	79	Zonca		92	10. Decbr.	normal
9. „	80	desgl.		92	10. „	„
10. „	81	Emaillefarbe		91	10. „	„
10. „	82	desgl.		91	10. „	„
10. „	83	Porzellanemaille Pef. Lo.		91	10. „	„
10. „	84	desgl.		91	10. „	„
10. „	85	Pefton		91	10. „	„
10. „	86	desgl.		91	10. „	„
12. „	87	Bleiweiss in Oel		91	12. „	Tuberculose
12. „	88	desgl.		91	12. „	„
12. „	89	Zinkweiss in Oel		91	12. „	„
12. „	90	desgl.		91	12. „	„
12. „	91	Weisse Wasserfarbe		91	12. „	„
12. „	92	desgl.		91	12. „	„

Nach 33 Tagen (die bei Licht aufbewahrten Farbenplatten wurden in dieser Serie erst nach 24 tägiger Trocknung mit Sputum inficirt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
12. Octbr.	93	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		94	14. Januar	Tuberculose
12. „	94	desgl.		94	14. „	„
12. „	95	Zonca		91	11. „	normal
12. „	96	desgl.		91	11. „	„
12. „	97	Emaillefarbe		91	11. „	„
12. „	98	desgl.		91	11. „	„
12. „	99	Porzellanemaille Pef. Lo.		91	11. „	„
12. „	100	desgl.		91	11. „	„
12. „	101	Pefton		94	14. „	„
12. „	102	desgl.		94	14. „	„

Nach 47 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
12. Octbr.	103	Amphibolin	28. Octbr.	16		Pneumonie
12. „	104	desgl.	19. „	7		„
12. „	105	Hyperolin		91	11. Januar	normal
12. „	106	desgl.		91	11. „	„
15. „	107	Bleiweiss in Oel		91	14. „	Tuberculose
15. „	108	desgl.		91	14. „	„
15. „	109	Zinkweiss in Oel		88	11. „	normal
15. „	110	desgl.		86	9. „	beginnende Tuberculose

Nach 63 Tagen (die bei Licht aufbewahrten Farbenplatten wurden in dieser Serie erst nach 24tägiger Trocknung mit Sputum inficirt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
11. Novbr.	111	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		82	1. Februar	Tuberculose
11. „	112	desgl.		82	1. „	„
11. „	113	Zonca		78	28. Januar	normal
11. „	114	desgl.	3. Januar	53		Pneumonie
11. „	115	Emaillefarbe		84	3. Februar	normal
11. „	116	desgl.		84	3. „	„
11. „	117	Porzellanemaille Pef. Lo.		82	1. „	„
11. „	118	desgl.		82	1. „	„
11. „	119	Pefton	25. Novbr.	14		Pneumonie
11. „	120	desgl.		84	3. „	normal

Nach 81 Tagen (die Zonca-, Emaille- und Pefton-Platten wurden erst nach 24tägiger Trocknung mit Sputum inficirt). (Platten bei Licht aufbewahrt.)

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
29. Novbr.	121	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		83	20. Februar	beginnende Tuberculose
29. „	122	desgl.		83	20. „	normal
15. „	123	Amphibolin		80	3. „	Tuberculose
15. „	124	desgl.	9. Januar	55		„
15. „	125	Hyperolin		80	3. „	normal
15. „	126	desgl.		80	3. „	„

Nach 81 Tagen. (Fortsetzung.)

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
29. Novbr.	127	Zonca		70	7. Februar	normal
29. „	128	desgl.		70	7. „	„
29. „	129	Emaillefarbe		83	20. „	„
29. „	130	desgl.		83	20. „	„
29. „	131	Pefton		87	24. „	„
29. „	132	desgl.		87	24. „	„
18. „	133	Bleiweiss in Oel		71	28. Januar	beginnende Tuberculose
18. „	134	desgl.		71	28. „	„ „
18. „	135	Zinkweiss in Oel		75	1. Februar	normal
18. „	136	desgl.		75	1. „	„
18. „	137	Weisse Wasserfarbe		77	3. „	beginnende Tuberculose
18. „	138	desgl.		77	3. „	„ „
Nach 110 Tagen (Platten bei Licht aufbewahrt).						
28. Decbr.	139	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		60	26. Februar	normal
28. „	140	desgl.		60	26. „	„
17. „	141	Bleiweiss in Oel		69	24. „	„
17. „	142	desgl.		69	24. „	„
Nach 5 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).						
9. Septbr.	143	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		88	6. Decbr.	Tuberculose
9. „	144	desgl.	9. October	30		„
9. „	145	Amphibolin	5. Decbr.	87		„
9. „	146	desgl.		88	6. „	„
9. „	147	Hyperolin		88	6. „	„
9. „	148	desgl.	26. Novbr.	78		„
9. „	149	Zonca	2. Decbr.	84		„
9. „	150	desgl.	2. „	84		„
9. „	151	Emaillefarbe		88	6. „	„
9. „	152	desgl.		88	6. „	„

Nach 5 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
9. Septbr.	153	Porzellanemaille Pef. Lo.		88	6. Decbr.	Tuberculose
9. „	154	desgl.		88	6. „	„
9. „	155	Pefton	22. Novbr.	74		„
9. „	156	desgl.		88	6. „	„
9. „	157	Bleiweiss in Oel		88	6. „	„
9. „	158	desgl.		88	6. „	„
9. „	159	Zinkweiss in Oel	3. Decbr.	85		„
9. „	160	desgl.	2. „	84		„

Nach 14 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
18. Septbr.	161	Amphibolin		90	17. Decbr.	Tuberculose
18. „	162	desgl.		90	17. „	„
18. „	163	Hyperolin	11. October	23		Pneumonie
18. „	164	desgl.		92	19. „	Tuberculose
18. „	165	Zonca		92	19. „	„
18. „	166	desgl.		92	19. „	„
18. „	167	Emaillefarbe		85	12. „	„
18. „	168	desgl.		85	12. „	„
18. „	169	Porzellanemaille Pef. Lo.		85	12. „	beginnende Tuberculose
18. „	170	desgl.		85	12. „	„
18. „	171	Pefton	12. „	24		Pneumonie
18. „	172	desgl.		85	12. „	Tuberculose
18. „	173	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)	5. Decbr.	78		Pneumonie
18. „	174	desgl.		90	17. „	Tuberculose

Nach 50 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
24. October	175	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		88	20. Januar	Tuberculose
24. „	176	desgl.		88	20. „	„
24. „	177	Amphibolin		82	14. „	normal (gravida)
24. „	178	desgl.		82	14. „	beginnende Tuberculose



Nach 50 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
24. October	179	Hyperolin		82	14. Januar	normal
24. „	180	desgl.		82	14. „	„
24. „	181	Zonca		82	14. „	„
24. „	182	desgl.	12. Januar	80		Pneumonie
24. „	183	Emaillefarbe		78	10. „	normal
24. „	184	desgl.		78	10. „	„
24. „	185	Porzellanemaille Pef. Lo.		88	20. „	„
24. „	186	desgl.		88	20. „	„
24. „	187	Pefton		78	10. „	„
24. „	188	desgl.		83	15. „	„
24. „	189	Bleiweiss in Oel		77	9. „	beginnende Tuberculose
24. „	190	desgl.		83	15. „	desgl.
24. „	191	Zinkweiss in Oel	19. Decbr.	56		Tuberculose
24. „	192	desgl.	9. „	46		„
24. „	193	Weisse Wasserfarbe		56	19. Decbr.	„
24. „	194	desgl.		56	19. „	„

Nach 85 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
28. Novbr.	195	Hyperolin		84	20. Februar	normal
28. „	196	desgl.		84	20. „	„
28. „	197	Emaillefarbe		84	20. „	„
28. „	198	desgl.		84	20. „	„
28. „	199	Porzellanemaille Pef. Lo.		84	20. „	„
28. „	200	desgl.		84	20. „	„

Nach 110 Tagen (Platten im Dunkeln aufbewahrt).

Tag der Impfung	Nr.	Wandanstriche	Gestorben	Lebte Tage?	Getödtet	Sectionsbefund
23. Decbr.	201	Unbestrichene mit Sputum inficirte Holzplatte (Controle)		63	24. Februar	beginnende Tuberculose
23. „	202	desgl.		63	24. „	normal
24 Februar	203	Zinkweiss in Oel		63	24. „	„
24. „	204	desgl.		63	24. „	„
24. „	205	Weisse Wasserfarbe		63	24. „	„
24. „	206	desgl.		63	24. „	„

[Aus dem hygienisch-chem. Laboratorium der Kaiser Wilhelms-Akademie.]

Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit der Ruhrbacillen und der Typhusbacillen ausserhalb des menschlichen Körpers.

Von

Prof. **E. Pfuhl,**
Generaloberarzt in Berlin.

Jeder Hygieniker, der die Entstehung und Weiterverbreitung einer Infectionskrankheit oder deren Wiederauftreten zu untersuchen hat, muss dabei in Rechnung ziehen, wie lange sich die betreffenden Infectionserreger im Menschen halten und wie lange sie nach der Ausscheidung aus dem menschlichen Körper noch in der Aussenwelt lebensfähig bleiben können. Mit Rücksicht hierauf ist die Frage der Lebensdauer der Krankheitserreger in und ausserhalb des menschlichen Körpers bereits von vielen Forschern zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden, so dass wir jetzt über die Lebensfähigkeit mancher Infectionserreger wie z. B. der Typhusbacillen ziemlich gut unterrichtet sind, doch giebt es auch Mikroorganismen, die nach dieser Richtung hin noch sehr wenig untersucht sind. Dazu gehören die erst in den letzten Jahren bekannt gewordenen Ruhrbacillen von Shiga und Kruse.

Was die Lebensfähigkeit der Ruhrbacillen anlangt, so hat Shiga[1] angegeben, dass sie unter directem Sonnenlicht innerhalb 30 Minuten zu Grunde gehen, beim Trocknen in der Luft mehrere Tage lang am Leben bleiben. Auch spricht er die Vermuthung aus, dass sie während des Winters ausserhalb des menschlichen Körpers existiren und in gesunden oder an leichter Diarrhoe leidenden Menschen weiter leben können. Nach seiner Ansicht müssen sie die Ursache der Epidemieen der nächsten Jahre sein. Koch[2] spricht sich auf Grund seiner Beobachtungen während der Döberitzer Ruhrepidemieen im Jahre 1901 dahin aus, dass die Erreger der Dysenterie nach den klinischen Beobachtungen hinsichtlich ihrer ausdauernden Lebensfähigkeit ganz ähnliche Eigenschaften wie die Typhusbakterien hätten. Kruse[3] ist der Ueberzeugung, dass sie sich in der

---

[1] **Shiga**, Studien über die epidemische Dysenterie in Japan. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. [2] *Klinisches Jahrbuch.* 1902. Bd. IX.

[3] **Kruse**, Weitere Untersuchungen über die Ruhr u. die Ruhrbacillen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.



Aussenwelt sehr lange halten und in unserer Umgebung den Winter sehr wohl überstehen können. Er erwähnt, dass die Ruhrbacillen um so länger leben, wenn sie gegen die Ueberwucherung durch andere Bakterien geschützt sind, z. B. in einem halb trockenen Zustande und bei niedriger Temperatur. Scharf getrocknet gingen sie sehr bald zu Grunde; aber auf Zeugstückchen, die bei Zimmertemperatur (in einer Doppelschale) aufbewahrt wurden, habe er die Bacillen noch nach 3 Monaten, freilich in ihrer Zahl stark verringert, lebensfähig gefunden. Geschehe die Aufbewahrung bei niedriger Temperatur, so sei das Absterben ein viel langsameres. G. Schmidt[1] konnte in Gartenerde-, Wasser- und Milchproben, die er der Winternachtkälte ausgesetzt hatte, nach 10 Tagen die Ruhrbacillen nicht mehr nachweisen.

Wie aus diesen Angaben hervorgeht, ist über die Lebensfähigkeit der Ruhrbacillen ausserhalb des menschlichen Körpers bisher verhältnissmässig wenig mitgetheilt worden. Da aber diese Frage für den Hygieniker von grosser Bedeutung ist, so schien es mir angezeigt, darüber Weiteres zu ermitteln. Freilich konnte ich mich dabei nur auf Laboratoriumsversuche beschränken, da ich während der ersten Hälfte d. J., wo ich diese Untersuchungen ausführte, keine Gelegenheit hatte, die Ruhrbacillen unter solchen Verhältnissen nachzuweisen, wie sie durch Verzettelung des Infectionstoffes in Folge von Krankheitsfällen vorkommen. Bei der Versuchsreihe, über die ich jetzt berichten will, suchte ich festzustellen, wie lange sich die Ruhrbacillen in feuchter Gartenerde, in trockenem Sande, in feuchter Torfstreu, an Leinwand angetrocknet, in Wasser und Selterwasser, in Milch, Butter und Käse lebend erhalten, wenn diese Sachen nicht vorher sterilisirt worden sind. Gleichzeitig führte ich unter den gleichen Bedingungen Untersuchungen mit Typhusbacillen aus, um die Lebensfähigkeit der Ruhrbacillen mit der der Typhusbacillen besser vergleichen zu können. Wo die Ergebnisse, die ich mit den Typhusbacillen erhalten habe, mit denen der früheren Untersucher übereinstimmen, ist es wohl nicht nöthig, dass ich auf diese näher eingehe.

Bei sämmtlichen, mit Ruhrbacillen angestellten Untersuchungen benutzte ich ein und denselben Ruhrstamm, der im Sommer 1901 aus den Ausleerungen eines Ruhrkranken der Döberitzer Epidemie reingezüchtet war und sowohl mit dem Kruse'schen Ruhrbacillus als auch mit einem von Shiga herstammenden Bacillus, sowie mit einem Bacillus übereinstimmte, den ich im October 1901 bei einem Ruhrfall in Alexandrowo in Russisch-Polen gefunden hatte. Für die Typhusuntersuchung bediente ich mich ein und desselben Typhusstammes. Es kamen nur Agarculturen zur Verwendung, und zwar solche, die 24 Stunden lang im Brütschrank

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Originale. Nr. 11.



gezüchtet waren. Bevor ich die Agarcultur mit der Gartenerde u. s. w. vermischte, goss ich stets das Condenswasser fort.

Gleich nach der Vermischung wurde der erste Versuch gemacht, die Ruhr- und Typhusbacillen aus dem Gemisch wieder heraus zu züchten. Später geschah dies in Zwischenräumen von 1 bis 3 Tagen und nur dann, wenn die Bakterien sich längere Zeit lebensfähig erwiesen, oder äussere Umstände dazwischen traten, in Zwischenräumen von 4 bis 5 Tagen. Die Reinzüchtung fand in der Weise statt, dass Proben der zu untersuchenden Masse auf den von Drigalski und Conradi[1] für die Isolirung der Typhusbacillen empfohlenen Lackmus-Milchzucker-Nutrose-Krystallviolett-Agarplatten vermittelst des v. Drigalski'schen Glasspatels ausgestrichen wurden, und zwar auf mehreren Platten hinter einander. Die Ruhrbacillen wuchsen zwar darauf nicht so gut, wie auf den von v. Drigalski für Ruhrculturen empfohlenen Lackmus-Milchzucker-Agarplatten, doch wurden die ersteren Platten bei weitem nicht so oft von Saprophyten überwuchert, wie die letzteren. Nachdem die besäten Platten 24 Stunden im Brütschrank gestanden hatten, wurden sie mit blossem Auge oder nöthigenfalls mit einer Lupe daraufhin besichtigt, ob sich unter den Colonieen solche befänden, die das Aussehen von Ruhr- oder Typhuscolonieen hätten. Fanden sich solche vor, so wurde, falls auch die mikroskopische Untersuchung dafür sprach, mit Ruhr- bezw. Typhusserum die Agglutinationsprobe vorgenommen und unter den strengsten Anforderungen festgestellt, ob es sich um Ruhr- bezw. Typhusbacillen handelte oder nicht. Bis ich mich überzeugt hatte, dass diese Methode genügte, wurden die Ruhr- und Typhusbacillen nach jeder Richtung auf ihre Echtheit geprüft.

Ruhr- und Typhusbacillen in feuchter Gartenerde.

Zwei ziemlich grosse Blumentöpfe wurden mit Gartenerde gefüllt, die nach Angabe des Gärtners aus Sand, verottetem Laub und verottetem Kühdünger bestand. Der Wassergehalt betrug 22·2 Procent, der Glühverlust der Trockensubstanz 7·4 Procent. Nachdem sich die Erde in den Töpfen gesetzt hatte, zeigte sie eine Höhe von 18^{ccm} und oben einen Durchmesser von 24^{cm}. Nun wurden 2 Ruhr-Agarculturen mit 20^{grm} Menschenkoth und 600^{ccm} Leitungswasser vermischt und dann langsam und gleichmässig über die Gartenerde des einen Topfes ausgegossen. Das Wasser zog hier rasch ein. Im zweiten Topf wurde die Gartenerde mit einer Typhusaufschwemmung, die in gleicher Weise zubereitet war, beschickt, dann wurden die beiden Töpfe auf dem Dachboden so aufgestellt, dass sie vom Dachfenster her gut beleuchtet wurden. Die Temperaturen schwankten in diesem Bodenraum im Februar 1902 zwischen $1^1/_2{}^0$ und

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX.

9° C., im März zwischen 4° und 12°, im April zwischen 7° und 15° und im Mai zwischen 8° und 21°. Alle 3 bis 4 Wochen wurde, um das Austrocknen zu verhüten, in jeden Topf ½ Liter sterilisirtes Wasser gegossen. Gleich nach der Aufstellung der Töpfe entnahm ich Proben, dicht unter der Oberfläche der Gartenerde. Diese wurden nicht direct auf die Platten gestrichen, sondern erst mit der 10 fachen Menge sterilisirten Wassers tüchtig durchgeschüttelt, um die darauf haftenden Bakterien gleichmässig im Wasser zu vertheilen. Aus der getrübten Aufschwemmung wurde dann eine Platinöse voll Flüssigkeit entnommen und auf mehreren Platten hinter einander ausgestrichen. Auf den Platten wuchsen neben blauen Ruhr- bezw. Typhuscolonieen, die als solche durch die Agglutinationsprobe festgestellt wurden, viele rothe Colonieen von Colibacillen, die aus dem Menschenkoth stammten, daneben nur wenige der Gartenerde angehörige Bakterien. Diese letzteren konnten auf dem v. Drigalski-Conradi'schen Nährboden nicht recht aufkommen. Nur selten ereignete es sich, dass die v. Drigalski-Conradi'schen Platten von Saprophytenwucherungen überzogen wurden. Was nun zunächst die Haltbarkeit der Ruhrbacillen anlangt, so wurden sie in den ersten Wochen bei jeder Probeentnahme gefunden. Später kam es einige Male vor, dass die Probeentnahme keine Ruhrbacillen ergab. Vom 52. Tage ab erschienen ihre Colonieen nur noch in geringer Zahl auf der Platte. Sie wurden von diesem Zeitpunkte ab noch am 56., 60., 63., 67., 69., 80., 82. und zuletzt am 101. Tage gefunden, seitdem nicht mehr, obwohl die Untersuchung noch etwa 2 Monate fortgesetzt wurde.

Die Proben der Typhuserde wurden gleichzeitig mit denen der Ruhrerde entnommen und in der gleichen Weise, wie diese untersucht. In der ersten Zeit erschienen die Typhuscolonieen ziemlich reichlich auf den Platten, später nahm ihre Zahl allmählich ab. Nach dem 50. Tage wurden sie nur noch am 51., 55., 58., 62., 66., 69. und zuletzt am 88. Tage gefunden.

Die Typhusbacillen hatten sich also nahezu 3 Monate lang dicht unter der Oberfläche der Gartenerde gehalten, die Ruhrbacillen sogar noch darüber hinaus bis zum 101. Tage.

Ruhr- und Typhusbacillen in trockenem Sande.

Eine Ruhragarcultur wurde mit drei Tropfen Wasser aufgeschwemmt und dann mit einem erbsengrossen Stück breiigen Koths verrieben. Hierzu wurde so lange feiner trockener Sand hinzugemischt, bis die ganze Masse ziemlich trocken erschien. Sie wurde dann während des Monats April im geheizten Zimmer in einem Petri'schen Doppelschälchen aufbewahrt, das in einem offenen Regal an der Fensterwand stand. Zu derselben Zeit und in gleicher Weise wurde eine Agarcultur von Typhus-



bacillen mit Koth und Sand vermischt. Am nächsten Tage wurden die Massen, die noch zusammenhingen, vermittelst eines Glasstabes zerdrückt. Am darauffolgenden Tage waren die Massen bereits so getrocknet, dass sie mit dem Glasstabe pulverförmig zerrieben werden konnten. Nach der Aussaat auf v. Drigalski-Conradi'schen Platten zeigten sich neben vielen Colicolonieen die Ruhrcolonieen bis zum 12. Tage, später nicht mehr. Ihre Zahl hatte schon vom 8. Tage ab deutlich abgenommen. Die Typhuscolonieen wurden vom 8. Tage ab ebenfalls spärlicher. Sie erschienen jedoch bis zum 17. Tage regelmässig auf den Platten. Bei der Untersuchung am 19., 21., 24. Tage fanden sich dann keine Typhuscolonieen. Aber am 28. Tage traten wieder einige Typhuscolonieen auf den Platten auf. Die Untersuchungen wurden dann noch einige Wochen fortgesetzt, doch zeigten sich nach dem 28. Tage keine Typhuscolonieen mehr.

Hiermit ist nachgewiesen, dass sich im lockeren, trockenen Sande, der nicht gerade scharf getrocknet worden ist, aber längere Zeit im trockenen Zustande gehalten wird, die Ruhrbacillen 12 Tage, die Typhusbacillen 28 Tage halten können. Dieses Ergebniss ist für die Praxis nicht ohne Bedeutung. Es ergiebt sich daraus, dass, wenn irgendwo im Freien Ruhr- oder Typhusdejectionen im Sande abgesetzt werden, die Ruhr- oder Typhusbacillen auch nach dem Eintrocknen der Dejectionen einige Zeit lang lebensfähig bleiben können. Falls sie dann durch Menschen oder Thiere, die darüber hinweggehen, zertreten und dabei theilweise pulverförmig zerkleinert werden, so können sie durch die Füsse oder den Wind aufgewirbelt und auf gesunde Menschen übertragen werden. Mehrfache Beobachtungen sprechen dafür, dass der Typhus schon in dieser Weise übertragen worden ist. So konnte ich[1] mir mehrere Erkrankungen in einer Arbeitercolonie, die zu Beginn einer Typhusepidemie vorkamen, nur dadurch erklären, dass der Wind typhusbacillenhaltigen Sand aufgewirbelt und durch die offen stehenden Fenster in die Wohnungen benachbarter Häuser getrieben hatte. Dies war dadurch möglich geworden, dass zwischen den Häusern die Ausleerungen eines Typhuskranken oberflächlich im Sande vermittelst eines Löffels verscharrt worden waren. Es erkrankten darnach nicht nur Kinder, die hier im Sande gespielt hatten, an Typhus, sondern es kamen auch in den benachbarten Wohnungen, wo der typhusbacillenhaltige Sand hineingeweht worden war, Typhuserkrankungen vor.

In den letzten Jahren ist dann in Folge der Beobachtungen beim südafrikanischen Feldzug von mehreren Seiten über die Uebertragung durch Sand berichtet worden. In der Sitzung der Clinical Society[2] vom

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV.

[2] Vgl. d. P. zum Busch, Aus den ärztlichen Gesellschaften Londons. März 1901. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.



8. März 1901 erwähnte Footh, dass in dem Lager am Modderfluss, das von Typhus heimgesucht war, die täglich wiederkehrenden Wirbelstürme jeden lebenden und todten Gegenstand, so auch die Speisen, in wenigen Minuten mit einer Sandschicht bedeckten. Nach Footh ist es nicht zweifelhaft, dass der Sand zahlreiche Typhusbacillen enthielt, die durch Blasen- und Darmentleerungen hineingelangt waren. In der Sitzung der Medical Society[1] vom 28. October 1900 hatten alle Redner ziemlich einmüthig darauf hingewiesen, dass aufgewirbelter Staub unter den Ursachen der Typhusepidemieen eine grosse Rolle gespielt hätte. Auch R. Koch[1] hat sich in der letzten Zeit dahin ausgesprochen, dass vielleicht auch die Einathmung von typhusbacillenhaltigem Staub für die Entstehung von Typhusepidemieen in Betracht käme, da die Typhusbacillen Trockenheit sehr gut vertragen und lange auf dem Boden lebensfähig bleiben.

Ruhr- und Typhusbacillen in der Torfstreu.

Obwohl durch die Untersuchungen von Gärtner und Anderen schon längst festgestellt ist, dass die Zwischenstreu von Torfmull allein selbst bei inniger Mischung nicht im Stande ist, die Desinfection der in Fäkalien enthaltenen Keime ansteckender Krankheiten, speciell des Typhus, sicher zu bewirken, so findet man doch auch jetzt noch häufig, dass die Torfstreu zur Desinfection der Latrinen angewandt wird, da der Glaube besteht, dass zugleich mit dem üblen Geruch auch die Infectionsgefahr beseitigt werde.

Die Haltbarkeit der Ruhrbacillen in der Torfstreu wurde von mir in der Weise geprüft, dass ich etwa 1 Liter Torfstreu in ein sogenanntes Mäuseglas von 11 ^{cm} Durchmesser füllte und darauf 50 ^{ccm} einer Aufschwemmung einer Typhusagarcultur in sterilisirtem Wasser langsam und gleichmässig aufgoss. Hierzu kamen noch, um die Torfstreu besser zu durchfeuchten, 50 ^{ccm} Wasser hinzu.

Die zur Untersuchung entnommenen Proben wurden mit der zehnfachen Menge sterilisirten Wassers geschüttelt, um die daran haftenden Keime im Wasser zu vertheilen. Ein Tropfen der Aufschwemmung wurde dann auf Platten gebracht und ausgestrichen. Bei dieser Untersuchung liessen sich die Ruhrbacillen bis zum 29. Tage nachweisen, vom 31. Tage ab nicht mehr.

Bei der Untersuchung der Typhustorfstreu, die in gleicher Weise erfolgte, fanden sich bis zum 21. Tage lebensfähige Typhusbacillen vor, vom 22. Tage ab nicht mehr. Da die Ruhr- und Typhusbacillen sich in der Torfstreu so lange halten, muss man sich ärztlicherseits dagegen aussprechen, dass die Latrinengruben während einer **Ruhr- oder Typhusepidemie** mit einfacher Torfstreu behandelt werden. Denn durch

[1] A. a. O.



den Zusatz von Torfstreu wird der Latrineninhalt bröcklig und lässt sich kaum anders aus der Latrinengrube ausschaufeln und auf den Abfuhrwagen laden, als dass ein Theil der infectiösen Massen in der Umgebung zerstreut wird. Wenn dies in der Nähe menschlicher Wohnungen geschieht, kann dadurch die Ruhr oder der Typhus weiter verbreitet werden.

Ruhr- und Typhusbacillen an Leinwand angetrocknet.

Eine Ruhragarcultur wurde in einigen Tropfen Wasser aufgeschwemmt und mit dünnem Stuhl vermischt. Die Mischung wurde dann auf Leinwand ausgestrichen, und diese in kleine quadratische Stücke geschnitten. Die letzteren breitete ich in einem Petri'schen Doppelschälchen einzeln aus und liess sie in meinem geheizten Arbeitszimmer langsam trocken werden. Sie erhielten ihren Platz in einem offenen Regal, das an der Fensterwand stand.

In gleicher Weise liess ich Typhusbacillen an Leinwand antrocknen.

Zu jeder bakteriologischen Untersuchung wurde ein Stückchen Leinwand aus dem Doppelschälchen entnommen, in einem Blockschälchen in zwei Tropfen Bouillon aufgeweicht und vermittelst eines Glasstäbchens so lange gedrückt und gerieben, bis sich die Bouillon nicht mehr weiter trübte. Von dieser Flüssigkeit wurde dann eine Oese voll auf Platten ausgestrichen. Zuerst kamen sehr viele von den gesuchten Bacillen zur Auskeimung. Als sich dann die Zahl ihrer Colonieen verringerte, zerrieb ich die Leinwandstückchen in nur einem Tropfen Bouillon und brachte die ganze getrübte Flüssigkeit auf die Platten.

Die Ruhrbacillen liessen sich bis zum 17. Tage nachweisen. In den nächsten Tagen konnte ich die Untersuchung aus äusseren Gründen nicht weiter fortsetzen. Als ich sie am 22. Tage wieder aufnahm, fand ich keine lebensfähigen Ruhrbacillen mehr. Auch in den folgenden Tagen blieben die Ruhrcolonieen auf den Platten aus. Wie es schon bei der Untersuchung des Sandes bemerkt wurde, widerstanden die Typhusbacillen länger der Austrocknung als die Ruhrbacillen. Noch nach 97 Tagen habe ich die an Leinwand angetrockneten Typhusbacillen lebensfähig gefunden.

Ruhr- und Typhusbacillen im Wasser.

Zwei Erlenmeyer'sche Kölbchen wurden mit je 100^{ccm} Leitungswasser gefüllt, und je 2^{mg} einer Ruhr-Agarcultur hinzugesetzt. Darauf kam das eine Kölbchen in einen Eisschrank, wo die Temperatur 7 bis 10^{0} betrug und etwa der des Brunnenwassers entsprach, während das andere Kölbchen im geheizten Zimmer stehen blieb.

Bei der Eisschranktemperatur hielten sich die Ruhrbacillen im Wasser zum Theil bis zum 9. Tage lebend. Vom 11. Tage ab konnte ich sie



nicht mehr nachweisen. Bei der Zimmertemperatur blieben sie nicht so lange lebensfähig. Bis zum 5. Tage konnte ich sie noch darin nachweisen, vom 7. Tage ab nicht mehr.

In einem Wasserkölbchen, das mit 2 mg Typhus-Agarcultur versetzt war, hielten sich die Typhusbacillen im Eisschrank bei 7 bis 10°, also bei der Temperatur des Brunnenwassers, 26 Tage. Als ich dann am 31. Tage von neuem untersuchte, konnte ich keine Typhusbacillen mehr nachweisen, ebenso wenig in den folgenden Tagen.

Ich darf dabei als bekannt voraussetzen, dass die Typhusbacillen öfters schon nach kürzerer Zeit im Brunnenwasser nicht mehr nachgewiesen werden konnten und nur in einzelnen Fällen nach etwas längerer Zeit aufgefunden worden sind, wie z. B. in dem von Kübler und Neufeld[1] untersuchten Brunnenwasser.

Wenn sich die Ruhrbacillen auch nicht so lange im Wasser lebend erhalten, als die Typhusbacillen, so bleiben sie doch immerhin so lange lebensfähig, dass Uebertragungen der Ruhr durch ein mit Ruhrbacillen verunreinigtes Trinkwasser zu Stande kommen können. Die von den Kranken entleerten Ruhrbacillen können aber ebenso wie die Typhusbacillen in ein Wasser gelangen, das gelegentlich oder dauernd zu Trinkzwecken benutzt wird, zumal sie, wie sich aus den Versuchen mit der Gartenerde und dem Sand schliessen lässt, längere Zeit im Erdboden in der Umgebung von Brunnen u. s. w. lebensfähig bleiben können.

Darnach erscheint es ganz berechtigt, wenn Koch[2] verlangt, dass als Fürsorge zur Verhütung der Dysenterie besonders auf keimfreies Trinkwasser der grösste Werth zu legen sei.

Ruhr- und Typhusbacillen im Selterwasser.

Nachdem es bekannt geworden war, dass in Mainz durch Selterwasser Typhus übertragen worden war, erschien es angezeigt, die Haltbarkeit der Typhusbacillen im Selterwasser zu untersuchen. Soviel mir bekannt, hat sich bis jetzt nur Hochstetter[3] im Kaiserlichen Gesundheitsamt dieser Untersuchung angenommen. Hochstetter fand, dass die Typhusbacillen im Selterwasser in längstens 5 Tagen zu Grunde gehen. Nach diesem Untersuchungsergebniss lag es nahe, sich dadurch vor der Infection zu schützen, dass man Selterwasser von verdächtiger Herkunft länger als 5 Tage liegen liess, bevor man es trank. Wie meine Untersuchungen ergeben haben, ist diese Vorsichtsmaassregel jedoch ungenügend, da ich feststellen konnte, dass die Typhusbacillen manchmal viel länger im Selterwasser am Leben bleiben.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXI. [2] A. a. O.
[3] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II.



Nach dem Vorgange von Hochstetter benutzte ich zu meinen Untersuchungen gepfropfte Selterwasserflaschen, die aus zwei anerkannt guten Selterwasserfabriken bezogen waren. In einer Flasche, die ich vorher auf ihren Bakteriengehalt untersuchte, fand ich ein coliähnliches Bacterium, das nur in geringer Zahl vorhanden war und sich im Selterwasser nicht vermehrte, aber sich sehr lange darin lebend erhielt.

Um dem Selterwasser Typhusbacillen beizumischen, benutzte ich eine starke Injectionsspritze von 5 ccm Inhalt, deren Cylinder zwei starke Seitenschienen aus Messing hatte und am oberen Ende zwei seitliche Griffe, am unteren Ende einen metallenen Conus trug. Um die Hohlnadel vor der Verstopfung mit Kork zu schützen, war sie, wie bei der Hochstetter'schen Spritze, nicht an der Spitze, sondern an der Seite mit einer Oeffnung versehen. Am Conus des Cylinders wurde sie durch Bajonettverschluss befestigt. Nachdem ich eine Aufschwemmung einer Typhus-Agarcultur in 20 ccm Wasser hergestellt und davon 1 ccm in die Spritze aufgesogen hatte, durchstiess ich den mit Draht befestigten Pfropfen und spritzte die Typhusaufschwemmung in die Flasche hinein. Als ich dann die mit der Spritze im Zusammenhange gebliebene Nadel wieder herauszog, schloss sich bei einem Theil der Flaschen die Oeffnung im Pfropfen sogleich von selbst vollständig dicht. Bei anderen Flaschen, die Gas mit Wasser vermischt austreten liessen, musste ein dünner Holzkeil in den Stichcanal eingetrieben werden. Das Selterwasser, das zuerst in dieser Weise in Untersuchung genommen wurde, enthielt in einem Liter destillirten Wassers:

Natr. bicarbonic. 1·5, Natr. chlorat. 1·2, Natr. sulfuric. 0.2,
Kal. chlorat. . . . . 0·03, Kal. sulfuric. . . . . . 0.02.

Von diesem Wasser wurden fünf Flaschen, die je 300 ccm enthielten, mit Typhusbacillen versetzt. Die erste wurde nach 6 Tagen geöffnet und untersucht. Sie enthielt reichlich Typhusbacillen. Dies zeigte sich auch bei der zweiten und dritten Flasche, die am 10. bezw. 15. Tage geöffnet wurden. Die vierte wurde erst nach 24 Tagen untersucht und enthielt keine Typhusbacillen mehr, ebenso wenig die fünfte Flasche, die am 29. Tage geöffnet wurde.

Durch diese Versuchsreihe war erwiesen, dass sich in dem untersuchten Selterwasser die Typhusbacillen bis zum 15. Tage, dagegen nicht mehr am 25. Tage nachweisen liessen.

Hierauf wurden von einem anderen Lieferanten grössere Selterwasserflaschen bezogen, die 500 ccm enthielten; drei wurden in der vorher beschriebenen Weise mit Typhusbacillen und sechs mit Ruhrbacillen versetzt, worauf sie bei 7 bis 10° C. aufbewahrt wurden. Die ersteren öffnete ich am 19., 23. und 27. Tage und fand jedes Mal Typhusbacillen darin. Am



19. und 23. Tage fanden sie sich noch ziemlich reichlich vor, am 27. Tage war eine deutliche Verminderung zu bemerken.

Was die sechs mit Ruhr versetzten Selterwasserflaschen anbetrifft, so wurden sie nach 2, 5, 9, 12, 18 und 23 Tagen geöffnet und untersucht. Die ersten 5 Male fanden sie sich reichlich vor, das letzte Mal war ihre Zahl bereits merklich vermindert. Somit ist nachgewiesen, dass in der zweiten Sorte Selterwasser sich die Ruhrbacillen mindestens 23 Tage, die Typhusbacillen mindestens 27 Tage lebend erhalten haben. Die Haltbarkeit der Typhusbacillen und wohl auch der Ruhrbacillen hängt anscheinend von der Beschaffenheit des Selterwassers ab; sonst wäre es nicht zu erklären, warum sich die Typhusbacillen in den von mir untersuchten beiden Sorten Selterwasser verschieden lange hielten und weshalb ihre Lebensdauer in dem von Hochstetter untersuchten Selterwasser so kurz war.

Sehr auffallend ist es, dass sich die Ruhrbacillen im Selterwasser länger gehalten haben, als im Leitungswasser. Es rührt dies vielleicht daher, dass die Ruhrbacillen im letzteren von den Wasserbakterien geschädigt worden sind.

Ruhr- und Typhusbacillen in der Milch.

Es schien mir von grossem Interesse, die Haltbarkeit der Ruhrbacillen n der Milch festzustellen. Denn wenn sie sich ebenso gut in der Milch halten wie die Typhusbacillen, so muss man damit rechnen, dass die Milch bei der Verbreitung der Ruhr eine ebenso wichtige Rolle spielen kann, wie bei der Verbreitung des Typhus.

Zum Zweck der Untersuchung wurde $^1/_2$ Liter frische Milch vom Milchhändler gekauft und, nachdem ein kleiner Theil davon zur Aufschwemmung einer Ruhr-Agarcultur benutzt war, mit dieser Aufschwemmung versetzt. Nachdem die Ruhrbacillen durch tüchtiges Umschütteln mit der Milch gründlich vermischt waren, wurde das Gemisch in einer Halbliterflasche, die mit einem Wattestöpsel verschlossen war, in einem Eisschrank bei einer Temperatur von 7 bis 10° aufbewahrt. In gleicher Weise wurde $^1/_2$ Liter Milch mit Typhusbacillen versetzt und aufbewahrt. Wie nicht anders zu erwarten war, zeigte die Milch mit der Zeit die bekannten Veränderungen, wie Rahmbildung, Sauerwerden, Abscheidung des Milchserums u. s. w.

Die Ruhrbacillen hielten sich in der ersten Probe Milch 8 Tage lang; 1 Tag später waren sie nicht mehr nachweisbar, ebenso wenig bei späteren Wiederholungen der Untersuchung.

In einer zweiten Probe Milch dagegen waren sie 27 Tage lang nachweisbar.

Was die Haltbarkeit der Typhusbacillen anlangt, so betrug sie in



einer Probe Milch 13 Tage, in einer anderen Probe 11 Tage. Darnach scheint die Milch ebenso geeignet zu sein, um die Ruhr zu übertragen, wie es beim Typhus der Fall ist, da sich in ihr, so lange sie geniessbar ist, die Ruhrbacillen lebend erhalten.

Ruhr- und Typhusbacillen in der Butter.

Schon oft ist der Verdacht geäussert worden, dass Typhus durch Butter übertragen werden kann, wenn die Milch, aus der die Butter hergestellt ist, Typhusbacillen enthält. Dies ist um so wahrscheinlicher, als durch die Untersuchungen Laser's erwiesen ist, dass sich die Typhusbacillen 5 Tage in der Butter lebensfähig halten können. Es fragte sich nun, wie lange sich die Ruhrbacillen in der Butter erhalten.

Um dies festzustellen, wurde ein Stück frische Butter, dass etwa 45 grm wog, mit einer Agarcultur von Ruhrbacillen in einem Achatmörser verrieben und dann in einem Petri'schen Doppelschälchen bei einer Temperatur von 7 bis 10° kühl aufbewahrt. Bei der Prüfung wurde eine Platinöse voll Butter vermittelst ein und desselben Glasspatels auf mehreren Platten hinter einander ausgestrichen. Es fand sich, dass die Ruhrbacillen in der Butter 9 Tage lang leben blieben. Vom 11. Tage ab konnten sie nicht mehr nachgewiesen werden.

Typhusbacillen, die in gleicher Weise zu einem anderen Stück der gleichen Butter hinzugemischt waren, hielten sich 24 Tage am Leben. Vom 26. Tage ab konnten sie nicht mehr aufgefunden werden.

Die Frage, ob sich die Ruhr- und Typhusbacillen so lange in der Butter halten können, als diese geniessbar bleibt, muss daher bejaht werden.

Ruhr- und Typhusbacillen in Gervais-Käse.

Unter den verschiedenen Käsesorten suchte ich mir zur Untersuchung den Gervais-Käse aus, da sich die Bacillen zu diesem leicht hinzumischen lassen. Die Mischung fand in der Weise statt, dass eine Hälfte eines Gervais-Käse, etwa 35 grm wiegend, mit einer Agarcultur von Ruhrbacillen, die andere Hälfte mit einer Agarcultur von Typhusbacillen, verrieben wurde. Die Ruhrbacillen konnten im Gervais-Käse bis zum 9. Tage nachgewiesen werden, später nicht mehr. Die Typhusbacillen hielten sich bis zum 24. Tage; vom 26. Tage ab waren sie nicht mehr nachweisbar.

Da der Gervais-Käse keine eigentliche Käsereifung durchzumachen braucht, sondern schon 24 bis 48 Stunden nach der Einlieferung der Milch fertig gestellt und verkäuflich ist, und da er nur etwa 8 Tage geniessbar bleibt, so ist es wohl möglich, dass durch ihn die Ruhr oder der Typhus verbreitet werden kann, wenn sich Ruhr- oder Typhusbacillen in der Milch vorfanden, aus der der Käse hergestellt wurde.



Ergebnisse der Untersuchungen.

Es hielten sich also lebend in feuchter Gartenerde
die Ruhrbacillen . . . . 101 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 88 „
in trockenem Sande
die Ruhrbacillen . . . . 12 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 28 „
in feuchter Torfstreu
die Ruhrbacillen . . . . 29 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 21 „
an Leinwand angetrocknet
die Ruhrbacillen . . . . 17 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 97 „
im Wasser
die Ruhrbacillen { bei 7 bis 10° C. . . 9 Tage
bei Zimmertemperatur 5 „ }
„ Typhusbacillen bei 7 bis 10° C. . 26 „
im Selterwasser
die Ruhrbacillen in einer Probe mindestens 23 Tage
„ Typhusbacillen { in einer Probe 15 Tage
in einer anderen Probe mindestens 27 Tage }
in der Milch
die Ruhrbacillen { in einer Probe . . . 8 Tage
in einer anderen Probe 27 „ }
„ Typhusbacillen { in einer Probe . . . 13 „
in einer anderen Probe 11 „ }
in der Butter
die Ruhrbacillen . . . . 9 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 24 „
im Gervais-Käse
die Ruhrbacillen . . . . 9 Tage
„ Typhusbacillen . . . . 24 „

Nach der vorstehenden Zusammenstellung widerstehen die Ruhrbacillen den äusseren Einflüssen, namentlich der Austrocknung, nicht so gut, als die Typhusbacillen, doch halten sie sich immerhin so lange, dass ihre Weiterverbreitung und Uebertragung auf die gleiche Weise erfolgen kann, wie beim Typhus, wenn auch nicht so lange Zeit hindurch als beim letzteren.

Wir können deshalb die epidemiologischen Erfahrungen, die wir über die Entstehung, Weiterverbreitung, Verhütung und Bekämpfung des Typhus gesammelt haben, auch bei der Ruhr verwerthen.



[Aus dem hygienischen Untersuchungsamte der Stadt Danzig.]
(Director: Dr. Petruschky.)

Versuche zur specifischen Behandlung des Typhus abdominalis.

Von

Dr. **Petruschky,**
Director der Anstalt und Stadtarzt.

Im Anschluss an meine im Jahre 1892 veröffentlichten Versuche über die Thierpathogenität des Typhusbacillus[1] machte ich die Beobachtung, dass weisse Mäuse — andere Thiere standen mir damals nicht zur Verfügung — durch subcutane oder intraperitoneale Injection kleinster, nicht wesentlich krank machender Mengen lebender oder todter Typhusbacillen in sehr kurzer Zeit gegen die sonst tödtliche Dosis widerstandsfähig gemacht werden können. Diese Versuche wurden damals nicht publicirt, weil mir ihre Fortsetzung an grösseren Thieren nicht möglich war, und namentlich deshalb, weil die Bearbeitung des Themas „Cholera und Typhusimmunität" R. Pfeiffer und seinen Mitarbeitern vorbehalten war. Die hierauf bezüglichen Arbeiten von Pfeiffer und Kolle können als bekannt vorausgesetzt werden.[2] R. Pfeiffer unterscheidet bekanntlich die „echte Immunität", welche in der Bildung bakteriolytischen Serums zum Ausdruck gelangt und erst etwa 14 Tage nach beendeter Vorbehandlung der Thiere frühestens 6 Tage nach „Schutzimpfung" beim Menschen eintritt von der „blossen Resistenz", welche bereits früher vorhanden sein kann. Mich hat diese „Resistenz" auch weiterhin interessirt, weil sie offenbar der einfachste Ausdruck einer erhöhten Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die bakterielle Schädigung ist. Sie ist nichts anderes als was man früher — meines Erachtens ganz mit Recht — ein-

[1] *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XII.

[2] Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. *Ebenda.* 1896. Bd. XXI. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 46.



fach als „Immunität“ bezeichnete. Seitdem nun durch die Arbeiten von Ehrlich und Behring die Unterschiede zwischen „activer“ und „passiver“, von einfacher und auf ein Vielfaches gesteigerter Immunität geläufig geworden sind, wird man diese von Pfeiffer so genannte „Resistenz“ als „active Immunität gegen die einfach tödtliche Dosis“ oder kurz als „einfache active Immnnität“ auffassen müssen. Sofern man aber als „active“ Immunität nur diejenige gelten lassen will, welche ihre Activität in der Abgabe von Immunkörpern an das Serum bekundet, so kann man im Falle einfacher Unempfänglichkeit ohne Production von Immunserum schlechthin von „einfacher Immunität“ sprechen; denn der Ausdruck „Resistenz“ würde den Anschein erwecken, als habe diese Art der künstlich erzeugten Widerstandsfähigkeit gar nichts mit „Immunität“ zu thun. Der Ausdruck „Resistenz“ (auf Deutsch „Widerstandsfähigkeit“) ist überdies schon lange für die wechselnden Grade der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten, gegen welche Immunität nicht vorhanden ist, vergeben.

Wodurch unterscheidet sich nun diese „einfache Immunität“ von der gesteigerten, aus dem Serum nachweisbaren „activen“ Immunität? Nur dadurch, dass die erstere gerade eben ausreicht, den Organismus gegen die einfach tödtliche Dosis zu schützen, während bei der letzteren noch darüber hinaus dem Serum des Thieres Eigenschaften verliehen sind, welche im Reagenzglase oder im Körper eines anderen Thieres durch bestimmte Wirkungen zum Ausdruck gelangen. Im Sinne der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie gesprochen, regenerirt das Thier im Falle der „einfachen Immunität“ nur so viel Seitenketten (Receptoren, Amboceptoren) als an den erzeugenden Zellen Platz haben, während im Falle der gesteigerten „activen Immunität“ nach Ehrlich ein **Ueberschuss** von Receptoren producirt wird, den die Zellen an das Serum abgeben.

Nun kommt erfahrungsgemäss diese gesteigerte „active Immunität“ in allen bisher studirten Fällen (Tetanus, Diphtherie, Cholera, Typhus u. s. w.) immer nur dann zu Stande, wenn man bei der Immunisirung das Versuchsthier stark „reagiren“, d. h. fiebern lässt. Wählt man eine kleine Dosis und lässt derselben ganz allmählich gesteigerte Dosen folgen, so tritt zwar „Resistenz“, d. h. einfache Immunität ein, die ebenso wie die „active“ einer Steigerung bis zu ganz erheblichen Graden fähig ist, aber die Bildung von Immunkörpern im Serum tritt nicht ein, oder wenigstens nicht in nennenswerthem Maasse.

Die Curve der Toxinbelastung des Versuchsthieres ist also in beiden Fällen ganz verschieden. Im Falle der „milden Dosenfolge“, welche nur einfache Immunität erzeugt, gleicht sie einer sanft ansteigenden Wellenlinie, im Falle der „schroffen Dosenfolge“, welche



Immunkörper im Serum hervorbringt, gleicht sie einer steilen Treppe oder Terrasse (dieses Bild ist auch von Ehrlich bereits gebraucht worden).

Im letzteren Falle bedeutet jede Dosis für das Thier eine zeitweilige Toxinüberlastung, auf welche es zunächst mit Fieber, einem deutlichen Krankheitszeichen, dann mit der Bildung von „Antikörpern", also Abstossung von Seitenketten reagirt. Dieser letztere Vorgang kann geradezu als eine Anpassung an eine systematisch durchgeführte Toxinüberlastung aufgefasst werden; denn der Organismus schafft sich damit einen Vorrath von Receptoren, welcher bei der nächsten Dosis bereits im Stande ist, einen Theil des zugeführten Toxins zu neutralisiren, die Ueberlastung also besser auszuhalten.

Die hier ausgesprochene Auffassung lässt auch einen scheinbar paradoxen Vorgang, den Behring an manchen seiner Diphtherieserumpferde beobachtete, verständlicher erscheinen. Pferde, welche bereits durch sehr schroffe Behandlung mit Diphtherietoxin zu ausgezeichneten Serumlieferanten geworden waren, zeigten sich schliesslich „überempfindlich" und gingen zum Theil unter Vergiftungserscheinungen zu Grunde, obgleich ihr Serum mit Massen von „Antikörpern" beladen war. Diese Thiere hatten offenbar den zu hoch gesteigerten Ansprüchen nicht folgen können, der Anpassungsmechanismus des Körpers (im Sinne Ehrlich's die Regenerationsfähigkeit der „Seitenketten") versagte schliesslich, und es kam das Gegentheil von Immunität zu Stande, die Widerstandsfähigkeit erlosch gänzlich. Die Toxinüberlastung war eben in diesen Fällen zu schonungslos betrieben worden.

Auf Grund dieser Behring'schen Beobachtungen kann es fraglich erscheinen, ob die Bezeichnung „echte Immunität" für das Resultat der schroffen Behandlungsmethode mit Toxinen ganz im allgemeinen als zutreffend zu erachten ist; jedenfalls ist das Wort „Immunität" seinem ursprünglichen Sinne nach für die Unempfänglichkeit gegen einfache Infection oder Intoxication, also für die von mir so genannte „einfache Immunität" viel bezeichnender.

Für die praktische Nutzanwendung dieser Beobachtung ist jedenfalls so viel klar:

1. Wenn ich ein Serum gewinnen will, welches therapeutisch verwendbar ist, muss ich das Verfahren der systematischen Toxinüberlastung bei den Versuchsthieren durchführen, welche als Serumlieferanten dienen sollen (ob ich diesen Thieren selbst damit nütze oder schade, ist für den genannten Zweck zunächst ganz gleichgültig).

2. Wenn ich einen Organismus (Thier oder Mensch) selbst gegen natürliche oder künstliche Infection schützen, d. h. seine Widerstandsfähigkeit bis zur Unempfänglichkeit steigern will, brauche ich nur die



einfache Immunität und kann zu dieser gelangen ohne Toxinüberlastung und ohne Abstossung von „Seitenketten" in das Serum. Denn der zu schützende Organismus braucht gerade nur so viel Receptoren, als zur Ueberwindung der einfachen Infectionsattacke erforderlich sind; irgend welche „Ueberleistung" ist nicht erforderlich.

Von diesen Grundgedanken ging ich aus, als ich mich an die specifische Behandlung des Typhus abdominalis machte. Man war hier meines Erachtens bisher zu sehr im Fahrwasser der Serumtherapie und mit den durch sie erzeugten Vorurtheilen geschwommen und hatte durch Toxinüberlastung das nicht erreicht, was durch Verwendung einer ganz milden Behandlungsform vielleicht zu erreichen war.

Auch die Erfahrungen auf dem Gebiete der Tuberculosebehandlung hatten diese Anschauung gestützt und gestärkt. Die Beobachtungen von Ehrlich-Guttmann, Thorner und meine eigenen Erfahrungen hatten gezeigt, dass Fieberreactionen (durch Toxinüberlastung hervorgebracht) für das therapeutische Endergebniss bei Lungentuberculose entbehrlich sind, dass man mit der „milden" Methode eine ebenso gute, in vielen Fällen sogar bessere Steigerung der Widerstandsfähigkeit erzielt als mit der „schroffen". Die langjährigen Erfahrungen Goetsch's gaben noch neuerdings eine willkommene Bestätigung hierfür. Von diesen Erfahrungen ausgehend erscheinen die neuen Versuche R. Koch's die Agglutinationsfähigkeit des Blutes der Tuberculösen zu steigern als Erzielung einer Ueberleistung des Körpers, welche — so interessant und werthvoll sie wissenschaftlich sind — für die Erreichung des einzig vorschwebenden Zieles: Heilung des erkrankten Menschen, mindestens nicht unbedingt nothwendig sein dürfte.

So viel kann jedenfalls als feststehend gelten, dass vortreffliche therapeutische Ergebnisse auch ohne Erzeugung einer erheblichen Agglutinationsfähigkeit des Blutes erreichbar sind. Die Erzielung einer Ueberlastungsimmunität mag für manche Fälle, namentlich bei Lupus, nützlich sein, doch muss sich jeder, der sie hervorzubringen versucht, gegenwärtig halten, dass die Regenerationsfähigkeit der „Seitenketten" eine natürliche Grenze haben muss, und dass bei Ueberspannung der Ansprüche die Regeneration oft zu versagen droht, wobei dann jede, auch die einfache Immunität verloren gehen kann.[1]

Für die specifische Therapie des Typhus abdominalis schwebte mir also ein ganz mildes Behandlungsverfahren vor, mit welchem ich versuchen wollte, durch Erhöhung der „natürlichen Resistenz" bis zu einer „einfachen Immunität" den Infectionsprocess zu überholen und damit zum

[1] Vgl. auch meine Bemerkungen zu Huber's Thierversuchen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897.



Schwinden zu bringen. Diese Versuche mussten am Menschen angestellt werden, denn ein Analogon der natürlichen Typhuskrankheit giebt es ja leider beim Thier nicht; die grundlegenden Versuche aber, welche die Möglichkeit einer relativ leichten Steigerung der Resistenz am Thier bewiesen, waren mir längst geläufig. Da diese Versuche mit ganz geringen Dosen ausgeführt werden sollten, und bereits E. Fränkel, Rumpff, Brieger u. A. mit erheblicheren Dosen Versuche am Menschen angestellt hatten, auch Versuche „activer Immunisirung" nach der schroffen Methode bereits von Kolle u. A. am gesunden Menschen vorgenommen worden waren,[1] mussten diese von mir angestrebten Versuche als durchaus gefahrlos erscheinen.

Das Ziel war ein ganz ähnliches wie das der Pasteur'schen Präventivimpfungen gegen Lyssa. Es sollte der langsam schreitende Infectionsprocess durch einen später einsetzenden, aber schneller wirkenden Immunisirungsprocess überholt werden, so wie ein leichter Schnellzug einen lange vorher abgegangenen Güterzug zu überholen vermag, falls der letztere dem Ziele nicht schon allzu nahe ist.

Es kam also naturgemäss darauf an, möglichst frische Typhusfälle zu behandeln und die Immunisirung durch tägliche Zufuhr kleinster, allmählich gesteigerter Dosen zu versuchen.

Eine Frage musste sich allerdings aufdrängen, nämlich die, ob ein fiebernder, also mit Toxin bereits überlasteter Mensch, auf dieses milde Verfahren überhaupt reagiren würde, ob er sich nicht völlig anders verhalten würde, als das gesunde Thier, dessen Widerstandsfähigkeit gegen das Typhustoxin sich durch kleine Dosen so rasch steigern liess. Eine Beantwortung dieser Frage war natürlich auch nur auf Grund praktischer Versuche möglich. Bei diesen habe ich in der That den Eindruck gewonnen, dass, wenn eine schwere Toxinüberlastung des ganzen Körpers bereits vorhanden ist, eine rasche Immunisirung nicht mehr möglich ist; der Tropfen zugeführter Toxine geht gewissermaassen unter in dem bereits vorhandenen Meere.

Anders dagegen lag die Sache, wenn der Krankheitsprocess noch relativ frisch war und man annehmen konnte, dass noch nicht die Gewebe des ganzen Körpers durch das Krankheitsgift geschwächt seien. Ich glaube, dass in diesem Stadium noch eine ungleiche Toxinbelastung des Körpers vorliegt, derart, dass zwar der Darm, vielleicht auch die Milz bereits stark belastet, der übrige Körper, namentlich die Extremitäten und deren Knochenmark aber noch nicht völlig mit Toxin durchtränkt sind. In diesem Stadium konnte ich hoffen, von den noch wenig

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 46.

belasteten Gewerbsgebieten aus eine Immunisirung, d. h. Erzeugung vermehrter „Receptoren" zu erzielen. Daher habe ich von vornherein die unteren Extremitäten als Injectionsstellen gewählt und eine mässige Localwirkung, d. h. vorübergehende Röthung und Schmerzhaftigkeit der Injectionsstelle als Reaction des Körpers angesehen. Aus den wiedergegebenen Krankengeschichten habe ich, je öfter ich die Versuche wiederholte, immer deutlicher den Eindruck gewonnen, dass bei hinreichend frischen Fällen in der That bereits innerhalb drei Tagen so viele Receptoren erzeugt werden können, um den weiteren Fortschritt des Krankheitsprocesses zu verhindern, die Toxinüberlastung und damit das Fieber zum Rückgang zu bringen und die Reconvalescenz wesentlich zu beschleunigen, also in Wirklichkeit den Krankheitsprocess durch den Immunisirungsprocess zu überholen! Daher habe ich die eigentliche Behandlungsperiode, deren Ausdehnung bezw. Abkürzung ich anfänglich viel variirte, schliesslich auf 3 Tage beschränkt. Ist in diesen 3 Tagen eine hinreichende Immunisirung nicht erfolgt, so gelingt sie überhaupt nicht!

Zu den Ursachen des Misslingens muss ich noch die folgenden rechnen, die übrigens ihre Analogie auch bei anderen specifischen Behandlungsverfahren haben:

Vor Allem das Vorhandensein schwerer Secundärinfectionen, die mit dem Typhus antiologisch nichts zu thun haben, wie Pneumonie, Tuberculose, Staphylo- und Streptomycosen, Pyocyaneusinfection des Darmes oder anderer Organe (Otitis u. dergl.), schwere Nephritis, die in einem sehr typischen Falle durch Bacterium coli bedingt war.

Ferner natürlich das Vorliegen einer klinisch typhusähnlichen Erkrankung, die überhaupt nicht durch den Typhusbacillus, sondern durch andere Bakterien, z. B. Bacterium coli, Bacillus faecalis alcaligenes, Bacillus Pyocyaneus, Streptokokken oder Tuberkelbacillen erzeugt ist.

Dass Fälle von acuter Miliartuberculose oder Sepsis versteckten Ursprungs („cryptogener" Sepsis) zeitweise einen Abdominaltyphus vortäuschen können, ist bekannt. Bei einem Falle von Miliartuberculose hat sogar, wie bereits von Fischer mitgetheilt wurde, die Vidalprobe getäuscht, indem sie in der Verdünnung von 1:50 positiv ausfiel. (Ob Pat. früher den Typhus überstand, liess sich nicht feststellen).

Dass auch Stämme der „Coligruppe" für sich allein typhusähnliche Fälle erzeugen können, möchte ich, gleich Schottmüller[1], annehmen, wenn auch der exacte Beweis der ätiologischen Bedeutung im Einzelfalle ohne Obduction schwer zu führen ist. Der von mir beobachtete Nephritis-

[1] Schottmüller, Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle ... (Paratyphus). *Diese Zeitschrift*. 1901. Bd. XXXIV. S. 368.



fall, der allerdings anfänglich ein Typhus war (Bacillen nachgewiesen), war während des schwersten Theils seines Verlaufs sicherlich nur durch die Complication mit Coliinfection der Niere bedingt, der auch der Exitus letalis in diesem Falle unzweifelhaft zuzuschreiben ist. Bei der Obduction fand sich nur ein einziges kleines Typhusgeschwür, dagegen zwei mächtig grosse weisse Nieren und Bacterium coli rein in sämmtlichen Organen.

Diese und ähnliche Beobachtungen veranlassten mich, einige Zeit hindurch den Versuch zu machen, zugleich auch gegen Bact. coli mit zu immunisiren, wie dies z. B. in den Fällen III bis V gemacht worden ist. Später habe ich jedoch diesen Versuch vorläufig wieder fallen gelassen, weil er zunächst die Reinheit der Versuchsanordnung störte, und es mir doch in erster Linie darauf ankam, zu erfahren: kann ich reinen Typhus durch Immunisirung mit reinen Typhuspräparaten wirksam bekämpfen? Ueberdies drängte mir ein Fall, in welchem ich bei der Roseolenuntersuchung nach Neufeld in 6 Roseolen nur Bacillus alcaligenes in Reincultur erhielt, die neue Frage auf, ob nicht auch dieser Mikroorganismus zuweilen für sich pathogen wirken kann, eine Frage, welche bereits gelegentlich eines von Fischer beschriebenen Falles hätte aufgeworfen werden können.[1] Bei einer Obduction fand sich nämlich Bacillus alcaligenes rein in allen Organen. Damals war ich, ebenso wie Fischer, geneigt gewesen, die postmortable bezw. agonale Einwanderung dieses Mikroorganismus in die übrigen Körperorgane anzunehmen. Jetzt neige ich doch mehr der Auffassung zu, dass auch dieser Bacillus als Krankheitserreger fungiren, dass er bei Lebzeiten in die Blutbahn übergehen und so auch „Roseolen“ bilden kann, welche von den Typhusroseolen nicht zu unterscheiden sind.[2] Allerdings scheinen dies nur seltenere Ausnahmefälle zu sein.

Die beifolgend wiedergegebenen Krankengeschichten zerfallen in zwei Gruppen. Die erste umfasst 11 Fälle, bei denen die Diagnose bakteriologisch durch Nachweis der Typhusbacillen entweder in den Roseolen, im Stuhl oder im Urin gestellt werden konnte. Die zweite umfasst 6 Fälle, bei denen zwar der Bacillennachweis nicht gelang, bei denen jedoch alle sonstigen Symptome, namentlich Diazo- und Vidalreaction zur Diagnose Typhus stimmten.

Der erste Fall betrifft den Laborator meines Instituts, bei welchem der erste Behandlungsversuch in noch unvollkommener Weise und relativ spät unternommen wurde.

[1] A. Fischer, Zur Biologie des Bacillus facialis alcaligenes. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. S. 693.

[2] Vgl. auch Schottmüller, a. a. O., sowie Brion und Kayser, *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. S. 611.



Die übrigen Krankengeschichten mögen für sich selber sprechen. Dass eine plötzliche, „kritische“ Wirkung der Behandlung nicht zu erwarten ist, sondern nur Beschleunigung und Abkürzung der Sepsis, liegt nach den obigen Ausführungen auf der Hand. Eine Nachprüfung meines Verfahrens bei eigentlichen Typhusepidemieen, in denen ja die Diagnose vielfach sehr früh gestellt werden kann, würde mir ausserordentlich werthvoll sein. Ich bin, wie ich bereits in meiner vorläufigen Mittheilung[1] hervorhob, gern bereit, Material für diese Zwecke zur Verfügung zu stellen. In einigen Kliniken und Krankenhäusern sind bereits jetzt Nachprüfungen begonnen worden. Das geeignete und reichhaltige Krankenmaterial dürfte wohl erst die nächst sommerliche Typhusperiode liefern. In dieser hoffe ich auch über die zweckmässigste Herstellung und Conservirung der Präparate abschliessende Erfahrungen gewinnen zu können. Die zuletzt angewendete Dosenfolge, an welcher ich auch für die Folge festzuhalten gedenke, ist aus den Krankengeschichten Nr. 10 und 11 ersichtlich. Zur genaueren Charakterisirung füge ich hinzu, dass 1 ^{ccm} „Typhoïn“ etwa 100 Millionen abgetödtete Typhuskeime enthält, was durch Aussaat und Zählung der Colonieen von genau abgemessenen Verdünnungen vor der Abtödtung festgestellt ist. Den mitgetheilten 17 Krankengeschichten stehen 12 andere gegenüber, in denen eine specifische Behandlung zwar ebenfalls versucht wurde, eine wissenschaftliche Verwerthung aber nicht möglich war, theils aus den oben genannten Gründen, theils weil die Präparate, die zur Behandlung verwendet wurden, durch zu complicirte Bearbeitung unwirksam geworden waren.

Zum Schluss will ich nicht verfehlen, die Frage aufzuwerfen, ob nicht auch für die Erzielung eines Impfschutzes Gesunder gegen Typhus statt des von Pfeiffer und Kolle eingeschlagenen Verfahrens, eine oder zwei grosse Dosen mit folgender fieberhafter Allgemeinreaction zu injiciren, das von mir geübte milde Verfahren den Vorzug verdient. Das Urtheil über die Wirksamkeit wird man natürlich nicht von dem Auftreten von „Antikörpern“ im kreisenden Blute abhängig machen dürfen, sondern lediglich von der Bewährung activer Widerstandsfähigkeit gegenüber natürlicher Infection. Da das Verfahren absolut gefahrlos ist, dürften Immunisirungsversuche bei Krankenpflegern und -Pflegerinnen, sowie bei Aerzten ohne Bedenken zu empfehlen sein, namentlich zu Zeiten von Epidemieen oder an Orten, in denen eine starke endemische Verbreitung des Typhus vorhanden ist.

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 12.



Gruppe A.

(Bakteriologisch gesicherte Typhusfälle.)

I. Klein, Richard, 26 Jahre, Laborator. Aufgenommen 24. XI. 1899, entlassen 8. I. 1900.

Anamnese. Pat. ist seit 4 Tagen erkrankt mit Schüttelfrost und Fieber, Kopfschmerzen und grosser Mattigkeit. Kein Durchfall.

Status. Leidlich kräftig gebaut, leidlicher Ernährungszustand. Keine Oedeme, keine Exantheme. Pulmones u. Cor intact. Abdomen überall weich; in der Iliocoecalgegend etwas Gurren; daselbst starke Druckempfindlichkeit. Keine abnorme Resistenz. Milz nicht palpabel. Zunge stark belegt. Puls deutlich dicrot, kräftig. Roseolen nicht vorhanden. Diazoreaction negativ. Vidalreaction negativ. Stuhl nicht vorhanden. Kopfschmerzen sehr stark.

28. XI. Roseolen, auf dem Rücken besonders deutlich. Milztumor deutlich zu fühlen. Dämpfung, kein Gurren. Nach der Baracke verlegt. Laue Bäder.

30. XI. Typhusbacillen nach Neufeld aus dem Blute der Roseolen nachgewiesen.

1. XII. Befinden leidlich. Lunge HU beiderseits Giemen und spärliche Rasselgeräusche. Typhusbacillen aus Roseolenblut gewonnen.

Injectionen: 3. XII. Mittags 12 Uhr

Typhoin . . . . 0·2 }
Serum Pfeiffer . . 0·3 }

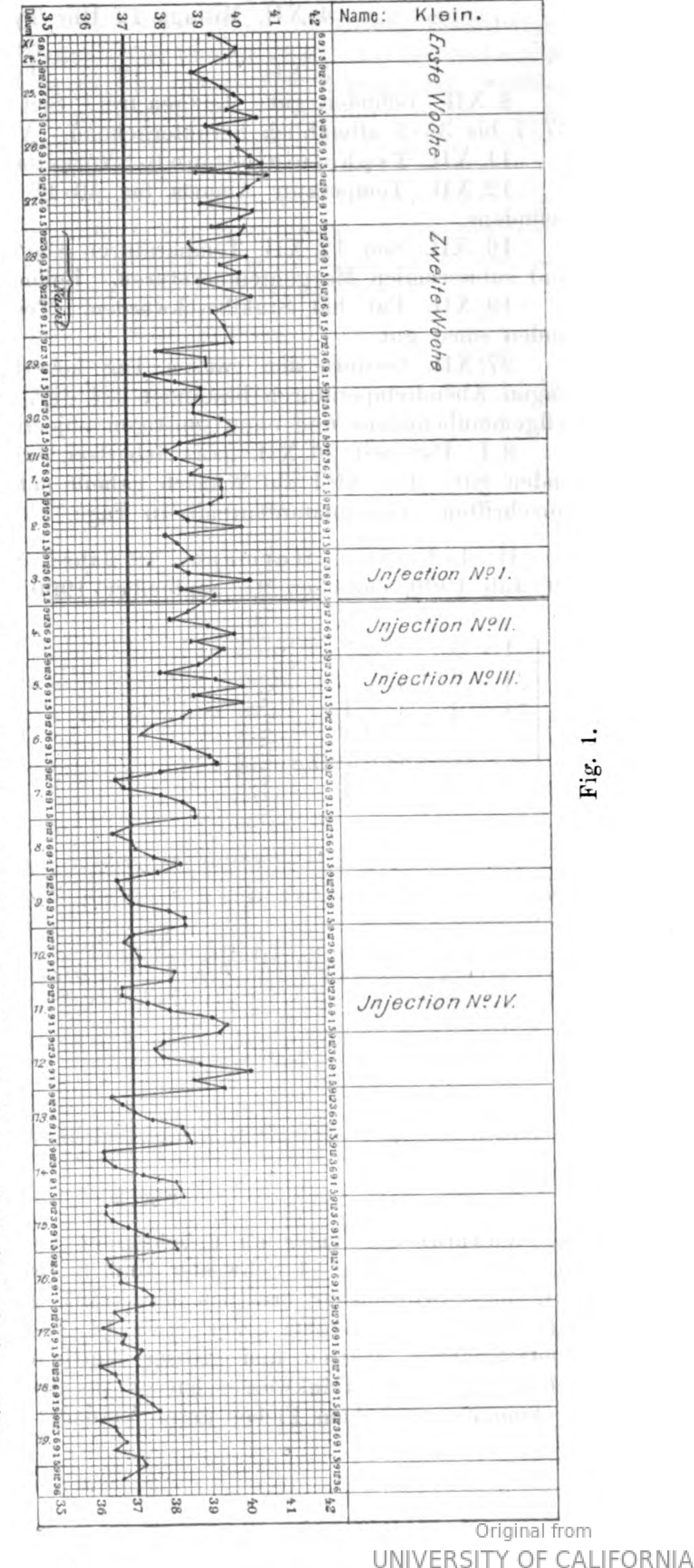


Fig. 1.

4. XII. Mittags 12 Uhr Typhoin . . . . 0·4 }
Serum Pfeiffer . . 0·2 }
5. XII. „ 12 „ Typhoin . . . . 0·4

8. XII. Befinden gut. Lungen frei. Seit 5. XII. Morgenremissonen von 37·7 bis 36·5 allmählich heruntergehend. Vidalreaction negativ.

11. XII. Typhoininjection 0·3 Vormittags. Abends Temperatur 39·5°.

12. XII. Temperatur Abends bis 40·1° ohne Störung des Allgemeinbefindens.

16. XII. Seit 12. XII. Temperaturen Abends 38·5 bis 38° bei normalen und subnormalen Morgentemperaturen. Befinden gut.

19. XII. Pat. hat Stuhlbeschwerden. Temperatur Abends 37·2°. Befinden sonst gut.

27. XII. Gestern den ganzen Tag fieberfrei, nachdem in den letzten Tagen Abendtemperaturen bestanden bis 39°, ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens und ohne sonstigen objectiven Befund.

8. I. Pat. seit 26. XII. ganz fieberfrei, seit 2 Tagen aufgestanden. Befinden gut. Pat. wird auf Wunsch geheilt entlassen mit den nöthigen Diätvorschriften. Gesammtaufenthalt 45 Tage.

II. Lehmann, Hermann, 19 Jahre, Schiffsgehülfe. Aufgenommen 19 Juli 1900, entlassen 27. September 1900.

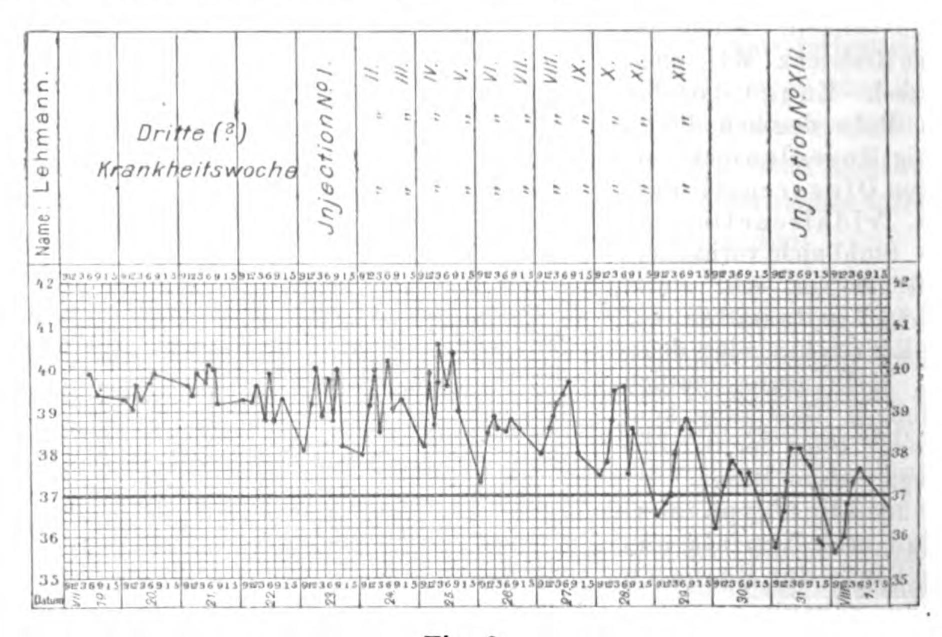


Fig. 2.

Anamnese. Vater an unbekannter Ursache gestorben; Mutter lebt, ist aber brustkrank. 1 Schwester und 3 Brüder leben und sind gesund. Pat. selbst will bisher ernstlich nie krank gewesen sein. Er ist Schiffer auf einem Weichselkahn. Vor etwa 14 Tagen begann sein Leiden mit Kopfschmerzen, Husten und grosser Mattigkeit. Durchfälle will er nicht gehabt haben, das Trinkwasser hat er aus Brunnen in Neufahrwasser geholt. Er kommt mit hohem Fieber unter Verdacht auf Typhus in das Lazareth.



Status. 19. VII. Kräftig entwickelter Mann in gutem Ernährungszustande. **Pulmones:** Ueberall heller, voller Lungenschall; über beiden Lungen diffus zahlreiche bronchitische Geräusche. **Cor:** Puls regelmässig, kräftig, ruhig. Herztöne rein. Herzgrenzen regelrecht. **Abdomen** weich, leicht eindrückbar, beim Palpiren gurrende Geräusche. Auf der Bauch- und unteren Brusthaut einzelne **Roseolen.** Milz nicht palpabel.

20. VII. Auf der Bauchhaut heute wieder einige frische **Roseolen.** Puls regelmässig, kräftig. Sensorium etwas benommen. **Vidalreaction positiv.** Urin bei der Eiweisskochprobe etwas getrübt. Diazoreaction positiv. **Typhusbacillen im Roseolenblute nachgwiesen.**

Injectionen:	23. VII.	Vorm. 11 Uhr	Typhoin	0·1
			Serum Pfeiffer . .	0·3
	24. VII.	„ 10 „	Typhoin	0·1
			Serum Pfeiffer . .	0·2
	24. VII.	Nachm. 2 „	Typhoin	0·1
			Serum Pfeiffer . .	0·1
	25. VII.	Vorm. 10 „	Typhoin	0·1
			Serum	0·1
	25. VII.	Nachm. 2 „	Typhoin	0·1
	26. VII.	Vorm. 9½ „	Typhoin	0·2
			Serum	0·1
	26. VII.	Nachm. 1½ „	Typhoin	0·15
	27. VII.	Vorm. 11 „	Typhoin	0·3
			Serum	0·1
	27. VII.	Nachm. 2 „	Typhoin	0·15
	28. VII.	Vorm. 11 „	Typhoin	0·15
	28. VII.	Nachm. 2 „	Typhoin	0·1
	29. VII.	Vorm. 11 „	Typhoin	0·1
	31. VII.	„ 11 „	Typhoin	0.05

1. VIII. Temperatur ist seit dem 26. VII. stufenweise abgesunken. Sensorium noch etwas unklar.

6. VIII. Seit vorgestern afebril, Allgemeinbefinden gut, Zunge rein.

7. bis 22. VIII. Neigung zu subfebrilen Temperatursteigerungen, welche vom 13. VIII. unter 38° bleiben.

26. IX. Seit 23. VIII. dauernd fieberlos. Gut erholt; geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 70 Tage.

III. **Schwarz, Juliane,** 17 Jahre, Dienstmädchen. Aufgenommen 18. VIII. 1900, entlassen 15. X. 1900.

Anamnese. Pat. klagt seit 8 Tagen über Kopfschmerzen und Mattigkeit und hat des Morgens immer Erbrechen; seit Mittwoch, den 15. VIII., hat sie Durchfall, 4 bis 5 Mal am Tage, und Schmerzen in allen Gliedern. Wasserlassen normal, Appetit gering. Fluor Menses sind immer regelmässig gewesen ohne Schmerzen, zuletzt vor 14 Tagen, 4 bis 5 Tage lang. Pat. will bis jetzt noch nie krank gewesen sein, hat auch keine Kinderkrankheiten gehabt. Eltern und 6 Geschwister leben und sind gesund.

Status. Mittelkräftiges Mädchen in mittlerem Ernährungszustand Gesicht fiebergeröthet. Keine Oedeme, keine Exantheme. **Zunge** belegt

Pulmones: Hinten unten beiderseits etwas Giemen. Cor intact. **Abdomen** druckempfindlich. Milz deutlich palpabel, von fester Consistenz. **Reflexe** normal. **Urin:** Eiweisstrübung. **Diazoreaction** positiv. **Vidalreaction** positiv.

19. VIII. An der linken Mamma eine Roseola. Erbsenbrühe-Stuhl.

20. VIII. **Vidalreaction 1:25 und 1:50 sofort positiv.** Täglich mehrere Bäder.

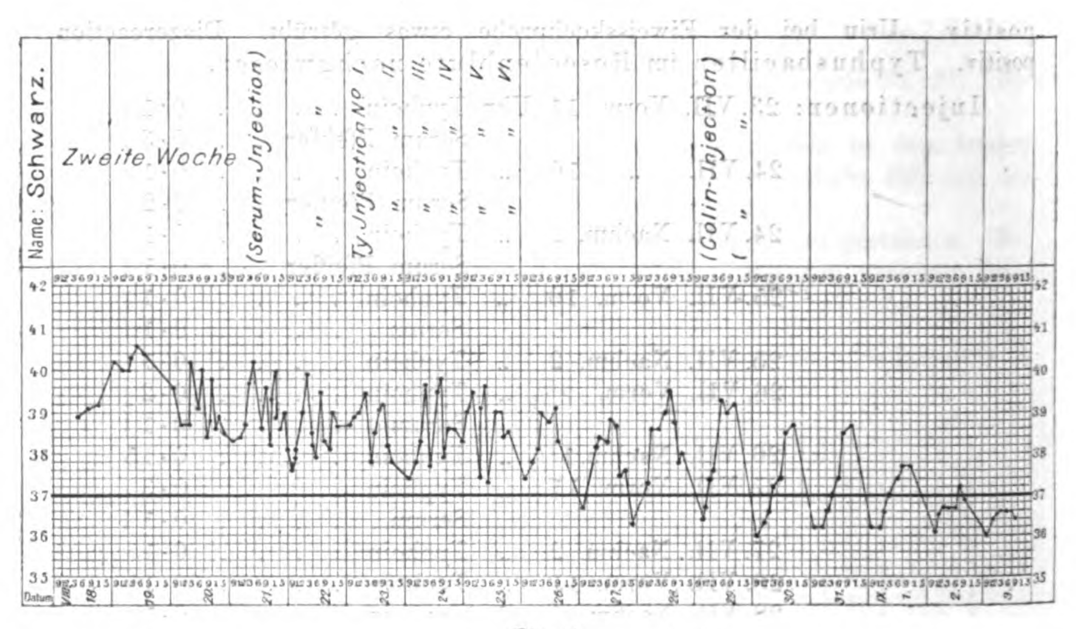


Fig. 3.

Injectionen:	21. VIII.	Nachm.	2 Uhr	Serum Klein	.	1·0
	22. VIII.	Mittags	12 „	Serum Klein	.	1·0
	23. VIII.	Vorm.	9 „	Typhoin . . .	.	0·1 }
				Serum Klein	.	0·5 }
	23. VIII.	Nachm.	1 „	Typhoin . . .	.	0·1 }
				Serum Klein	.	0·3 }
	24. VIII.	Vorm.	11 „	Typhoin . . .	.	0·1 }
				Colin	.	0·01 }
				Serum Klein	.	0·2 }
	24. VIII.	Nachm.	2 „	Typhoin . . .	.	0·15 }
				Colin	.	0·01 }
				Serum Klein	.	0·2 }
	25. VIII.	Vorm.	11 „	Typhoin . . .	.	0·1 }
				Serum Klein	.	0·2 }
	25. VIII.	Nachm.	2 „	Typhoin . . .	.	0·1 }
				Serum	.	0·2 }
	29. VIII.	Vorm.	11 „	Colin	.	0·05 }
				Serum	.	0·2 }
	29. VIII.	Nachm.	2 „	Colin	.	0·05

22. VIII. **Typhusbacillen aus Roseolenblut gewonnen.**

25. VIII. **Typhusbacillen aus Urin gezüchtet.**

28. VIII. Urin kann spontan nicht entleert werden.

4. IX. Urinlassen wieder möglich. Kein Fieber mehr. Zunge fast rein.

14. bis 22. IX. Neigung zu subfebrilen Temperaturen, die 38° nur ein Mal erreichen.

2. X. Pat. steht auf. Befinden gut.

15. X. Geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 58 Tage.

IV. Frau Spanowski, Martha, 27 Jahre. Aufgenommen 20. VIII. 1900, entlassen 3. XI. 1900.

Anamnese. Pat. klagt seit 14 Tagen über Kopfschmerzen, grosse Mattigkeit und Appetitlosigkeit; seit 8 Tagen liegt sie zu Bett, hat Fieber und ist benommen. Wasserlassen normal, Stuhl angehalten. In demselben Hause war ein junges Mädchen an Typhus erkrankt. Pat. war bis jetzt immer gesund. Menses regelmässig. Vier normale Geburten, die letzte vor 3 Monaten. Todesursache des Vaters ist Pat. unbekannt. Mutter lebt und ist gesund.

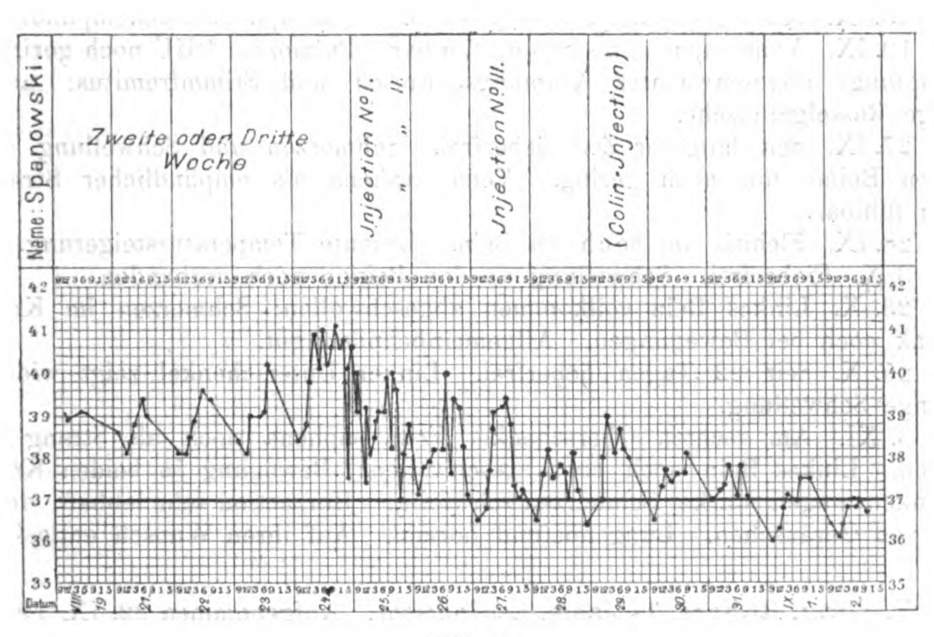


Fig. 4.

Status. Mässig ernährte, mittelstarke Frau. Sensorium benommen. Keine Oedeme. Roseolen auf der Bauchhaut. Zunge und Zähne zäh belegt, die Zunge wird nur mühsam gezeigt. Pulmones perkussorisch normal, Auscultation unmöglich, da Pat. nicht gut athmet. Cor intact. Puls regelmässig, leicht dicrot. Abdomen: Iliocoecal-Gurren. Milz palpabel. Reflexe vorhanden. Urin: Diazoreaction stark positiv, Eiweisstrübung. Vidalreaction negativ, doch „Beeinflussung".

25. VIII. Diazoreaction schwach positiv. Priessnitz um die Brust wegen Bronchitis. Häufige Bäder seit 24. VIII.



Injectionen:	25. VIII.	Vorm.	11 Uhr	Typhoin . . .	0·1	}
				Serum Klein .	0·4	
	25. VIII.	Nachm.	2 „	Colin	0·05	}
				Serum Klein .	0·35	
	27. VIII.	„	2 „	Typhoin . . .	0·2	}
				Serum Klein .	0·5	
				Colin	0·05	
	29. VIII.	Vorm.	11 „	Colin	0·05	

31. VIII. Temperatur ist stufenweise bis fast zur Norm abgesunken. Befinden gut. Vidalreaction positiv 1:25 und 1:50. Typhusbacillen im Urin nachgwiesen (bis 28. IX. mehrfach).

3. IX. Pat. klagt über Schmerzen RHU; daselbst etwas Dämpfung. Keine Rasselgeräusche. Sputum rubiginös.

4. IX. Temperatur bis 39·2°. RHU Dämpfung bis Mitte der Scapula aufwärts, daselbst abgeschwächtes Athmen, abgeschwächter Stimmfremitus (Pleuritis exsudativa).

9. IX. Temperatur fast normal. Exsudat nimmt ab.

12. IX. Flebisis am linken Unterschenkel. Temperatur 38·8°.

13. IX. Auch Oberschenkel geschwollen. Vena saphena druckempfindlich.

19. IX. Vena saphena als Strang fühlbar. Pulmones: RHU noch geringe Dämpfung, abgeschwächtes Athmungsgeräusch und Stimmfremitus; auch einige Rasselgeräusche.

27. IX. Seit längerer Zeit fieberfrei. Schmerzen und Schwellung des linken Beines nur noch gering. Vena saphena als empfindlicher Strang noch fühlbar.

28. IX. Flebitis am rechten Bein. Erneute Temperatursteigerung.

3. X. Fieberfrei. Schwellung an den Beinen noch vorhanden.

23. X. Linkes Bein vollkommen abgeschwollen; Schmerzen im Kniegelenk noch bei Bewegungen. Allgemeinbefinden gut.

25. X. Seit 22 Tagen fieberfrei. Linker Unterschenkel zeigt wieder geringe Schwellung.

3. XI. Am rechten Oberschenkel Vena saphena noch als Strang zu fühlen. Linkes Bein noch etwas geschwollen. Bewegung in beiden Kniegelenken wegen starker Schmerzen schwierig. Herzaction sehr lebhaft, doch frei von Geräuschen. Lungenbefund normal. Auf ihren Wunsch entlassen.

V. Glag, Robert, 17 Jahre, Laufbursche. Aufgenommen 22. IX. 1900, entlassen 19. XI. 1900.

Anamnese. Pat. giebt an, aus gesunder Familie zu stammen und früher nie ernstlich krank gewesen zu sein. Vor 9 Tagen sei er mit allgemeiner Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Durchfall erkrankt. Seit 7 Tagen hohes Fieber und Schmerzen im Leibe.

Status. 22. IX. Mittelkräftiger Mensch von leidlichem Ernährungszustande. Keine Oedeme. Auf Brust, Bauch und Rücken sehr zahlreiche Roseolen, vereinzelte auch auf Armen und Beinen. Zunge belegt. Pulmones: Diffuses Giemen. HU beiderseits Rasseln. Cor: Töne leise, zweiter Ton kaum zu hören. Puls dicrot, 92 in der Minute. Abdomen aufgetrieben, Milz als weicher Tumor palpabel. Patellar-Reflexe nicht aus-



zulösen. Urin: Diazoreaction positiv, Eiweiss vorhanden, Zucker nicht. Vidal-reaction 1:25 und 1:50 positiv.

23. IX. Aus den Roseolen Typhusbacillen gezüchtet.

Injectionen:	25. IX.	Serum Kl. .	0·4
		Typhoin . .	0·1
		Colin . . .	0·05
	26. IX.	Serum Kl. .	0·4
		Typhoin . .	0·1
		Colin . . .	0·05
	27. IX.	Typhoin . .	0·1
		Colin . . .	0·05
	29. IX.	Typhoin . .	0·15
		Colin . . .	0·1
	1. X.	Typhoin . .	0·15
		Colin . . .	0·1

6. X. Seit 28. IX. Intermissionen und Remissionen. Pulmones: Nur noch etwas Rasseln HU beiderseits.

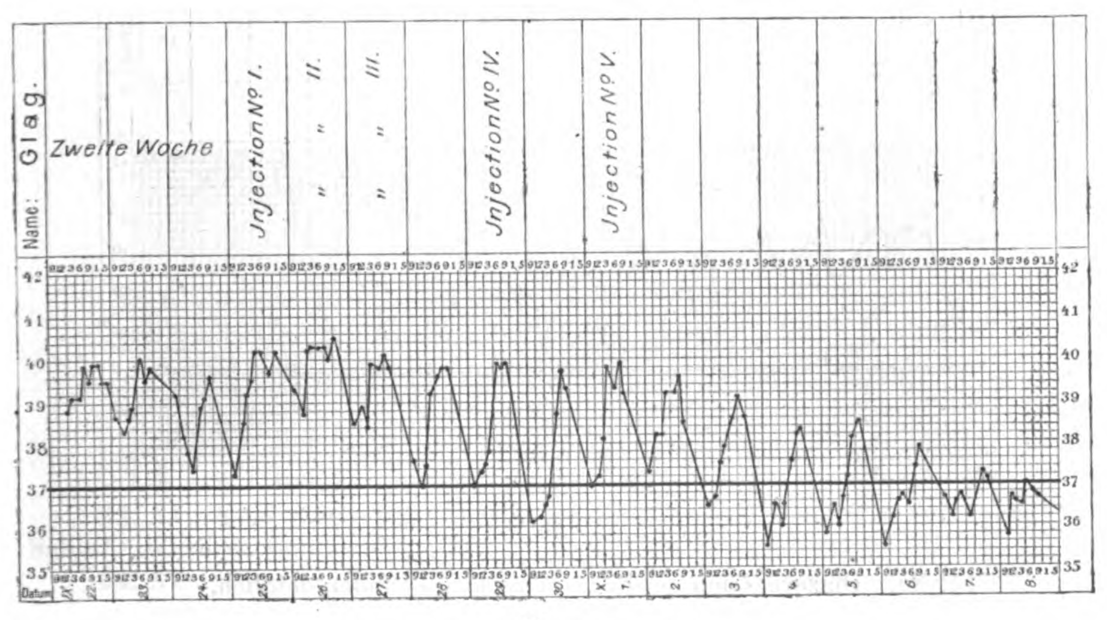


Fig. 5.

8. X. Fieberfrei. Diazoreaction negativ. Befinden gut.

19. X. In der Zwischenzeit wieder kleine Temperaturerhöhung ohne wesentliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens.

25. X. Seit 5 Tagen fieberfrei. Befinden gut. Pulmones normal.

5. XI. Seit mehreren Tagen ausser Bett. Wohlbefinden.

15. XI. Befinden gut.

19. XI. Geheilt entlassen.

VI. Berzelius, Emil, Schiffsheizer, 20 Jahre alt. Aufgenommen 9. November 1900, entlassen 27. December 1900.



Anamnese. Eltern und 7 Geschwister leben und sind gesund. Als Kind hat Pat. Mumps gehabt und mit 13 Jahren an einer „Blutvergiftung“ am Bein krank gelegen, sonst immer gesund gewesen. Pat. ist seit 8 Tagen krank und klagt über Kopf-, Rücken- und Wadenschmerzen. Seit der Erkrankung Durchfall und grosse Mattigkeit. Vor 3 Tagen ist Pat. als Heizer auf Dampfer „Iris“ aus Schweden abgefahren.

Status. Grosser, kräftiger Mann, guter Ernährungszustand. Keine Oedeme. Auf dem Bauch und auf Rücken und Armen zahlreiche grössere und kleinere Roseolen. Zunge belegt. Pulmones normal. Cor normal. Abdomen: Milz nicht palpabel. Reflexe normal. Urin frei, Diazoreaction negativ. Vidalreaction 1 : 50 positiv. Aus den Roseolen Typhusbacillen gezüchtet nach Neufeld.

10. XI. $6^1/_2$ Uhr Abends Injection von 0·1 Typhoin und 0·1 Serum Pfeiffer.

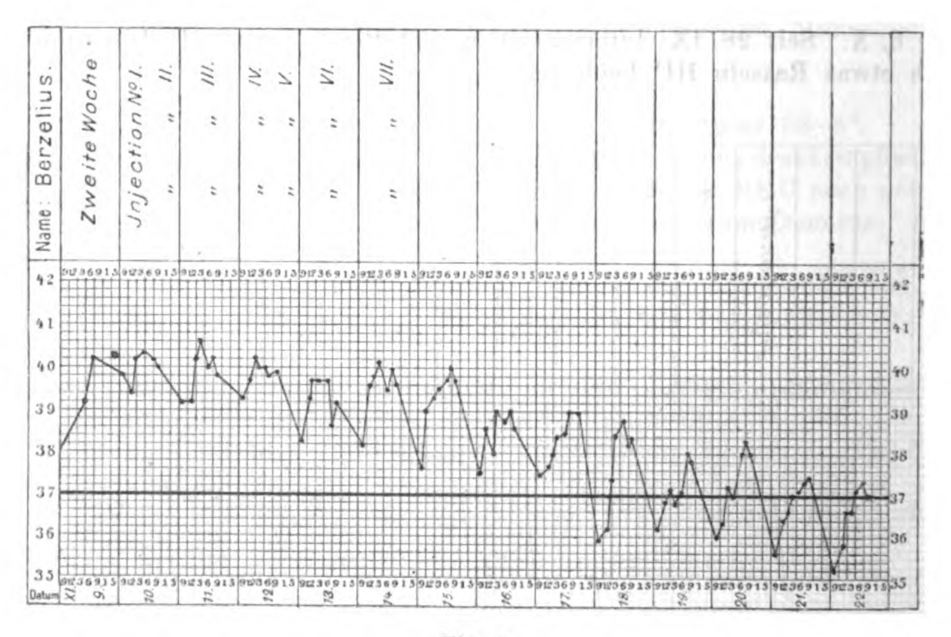


Fig. 6.

11. XI. Diazoreaction positiv. Allgemeinbefinden leidlich.

Injectionen: 11. XI. Nachm. 4 Uhr 0·1 Typhoin
12. XI. Vorm. 10 „ 0·1 „
Nachm. $6^1/_2$ „ 0·2 „
13. XI. Abends $8^1/_2$ „ 0·2 „
14. XI. „ $6^1/_2$ „ 0·1 „

15. XI. Diffuse bronchitische Geräusche. Intermittirendes Fieber. Priessnitz-Umschlag auf Thorax.

22. XI. Pat. ist fieberfrei; fühlt sich wohl. Pulmones frei.

3. XII. Seit 11 Tagen fieberfrei. Pat. steht auf. Befinden vorzüglich.

10. XII. Pat. erholt sich schnell. Im Urin Typhusbacillen.

20. XII. Andauerndes Wohlbefinden.

27. XII. Geheilt entlassen. Aufenthalt 50 Tage.

VII. **Heyer, Marie, 7 Jahre.** Aufgenommen 22. November 1900, entlassen 29. December 1900.

Anamnese. Nach Angabe der Eltern ist das Kind vor 10 Tagen erkrankt.

Status. Schwächliches, abgemagertes Kind, elendes Aussehen. Keine Oedeme. Zunge belegt. Pulmones: Schall LVO und RHU etwas kürzer als auf der anderen Seite. LVO verschärftes Athmen, sonst hier und da etwas Giemen und bisweilen äusserst spärliches Rasseln. Cor: Töne rein, Action beschleunigt. Puls kaum zu fühlen. Abdomen: Milz nicht palpabel, Roseolen auf der Bauchhaut. Urin: Diazoreaction schwach positiv; Albumen vorhanden. Kind spricht auf Fragen nichts, bisweilen sagt es „Rindfleisch, Schweinefleisch“ und ähnliches unzusammenhängendes Zeug.

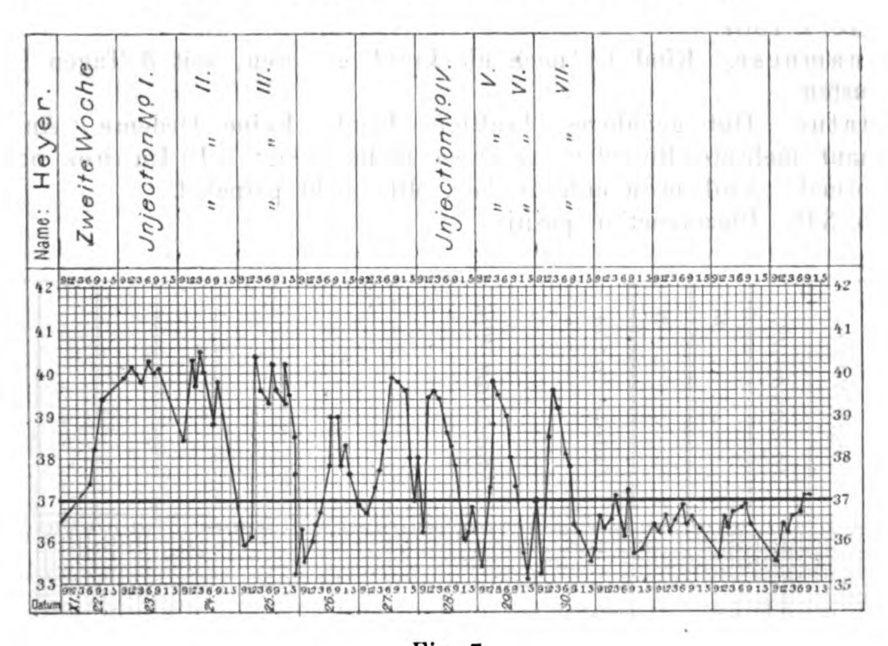


Fig. 7.

23. XI. Kind sehr ruhig, Abends Kochsalzinfusion, wonach in der Nacht Schlaf. Vidalreaction positiv.

24. XI. Befinden schlecht. Puls sehr schlecht. Erbrechen. Pulmones: Diffuse Bronchitis.

Injectionen:	23. XI.	Abends	Typhoin . .	0·1
			Serum Klein	0·15
	24. XI.	Mittags	Typhoin . .	0·05
	25. XI.	„	„ . .	0·05
	28. XI.	„	„ . .	0·05
	29. XI.	„	„ . .	0·05
		Abends	„ . .	0·1
	30. XI.	Mittags	„ . .	0·1

25. XI. Starke Morgenremission bis 35·9°. Status wie sonst.

26. XI. Wieder starke Morgenremission und schlechtes Befinden. Kochsalzinfusion.



27. XI. Puls sehr schlecht. Kochsalzinfusion.

28. XI. Puls etwas besser. Noch starke Morgenremissionen. Kind phantasirt noch immer. Allgemeinbefinden besser. Typhusbacillen im Urin nachgewiesen.

30. XI. Status idem.

2. XII. Seit gestern fieberfrei. Puls immer noch sehr schlecht; frequent. Andauernde Massenausscheidung von Typhusbacillen durch den Urin.

4. XII. Am linken Oberschenkel Kampheröl-Abscess. Incision. Puls besser. Pulmones normal.

8. XII. Befinden gut. Abscesswunde beinahe heil.

27. XII. Geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 5 Wochen.

VIII. Frenzel, Herta, 3 Jahre. Aufgenommen 14. XII. 1900, entlassen 18. I. 1901.

Anamnese. Kind ist noch nie krank gewesen, seit 3 Tagen Fieber und Husten.

Status. Gut genährtes, kräftiges Kind. Keine Oedeme. Auf der Bauchhaut mehrere Roseolen. Zunge nicht belegt. Pulmones normal. Cor normal. Abdomen aufgetrieben, Milz nicht palpabel.

15. XII. Diazoreaction positiv.

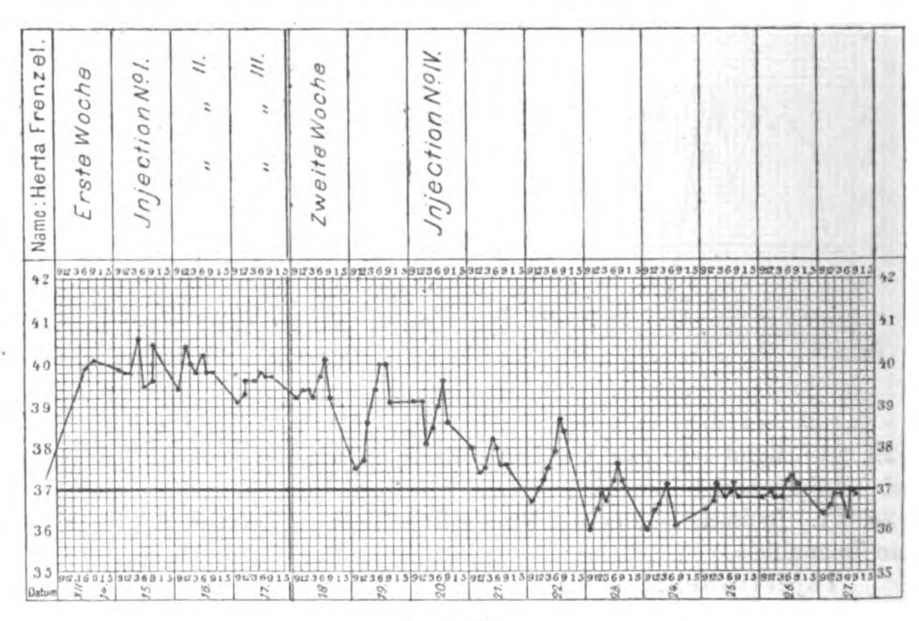


Fig. 8.

Injectionen: 15. XII.	Abends	$7^1/_2$	Uhr	Typhoin	0·01
16. XII.	Mittags	12	„	„	0·015
17. XII.	„	12	„	„	0·05
20. XII.	„	2	„	„	0·1

21. XII. Diazoreaction positiv. Temperaturen fallen. Befinden gut.

31. XII. Seit 7 Tagen fieberfrei. Befinden gut. Typhusbacillen im Urin nachgewiesen.

4. I. Steht auf. 18. I. Geheilt entlassen. Aufenthalt 34 Tage.

IX. Kawallek, Friedrich, 20 Jahre. Aufgenommen 18. I. 1901, entlassen 21. II. 1901.

Anamnese. Pat. ist vor 2 Tagen erkrankt mit Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen und Mattigkeit in allen Gliedern.

Status. Gut genährt, kräftig gebaut. Keine Exantheme. Roseolen auf Brust und Bauch. Zunge belegt. Pulmones und Cor intact. Abdomen: Milz nicht palpabel. Urin enthält Albumen; Diazoreaction negativ. Erbsenbrühartge häufige Stühle. Vidalreaction 1 : 50 positiv. Pat. ist ziemlich benommen und phantasirt.

20. I. Immer noch häufige, dünne Stühle, hohe Temperatur und Benommenheit. Pulmones intact. Milz nicht zu fühlen. Dicroter Puls.

21. I. Typhusbacillen im Roseolenblut und im Venenblut nachgewiesen.

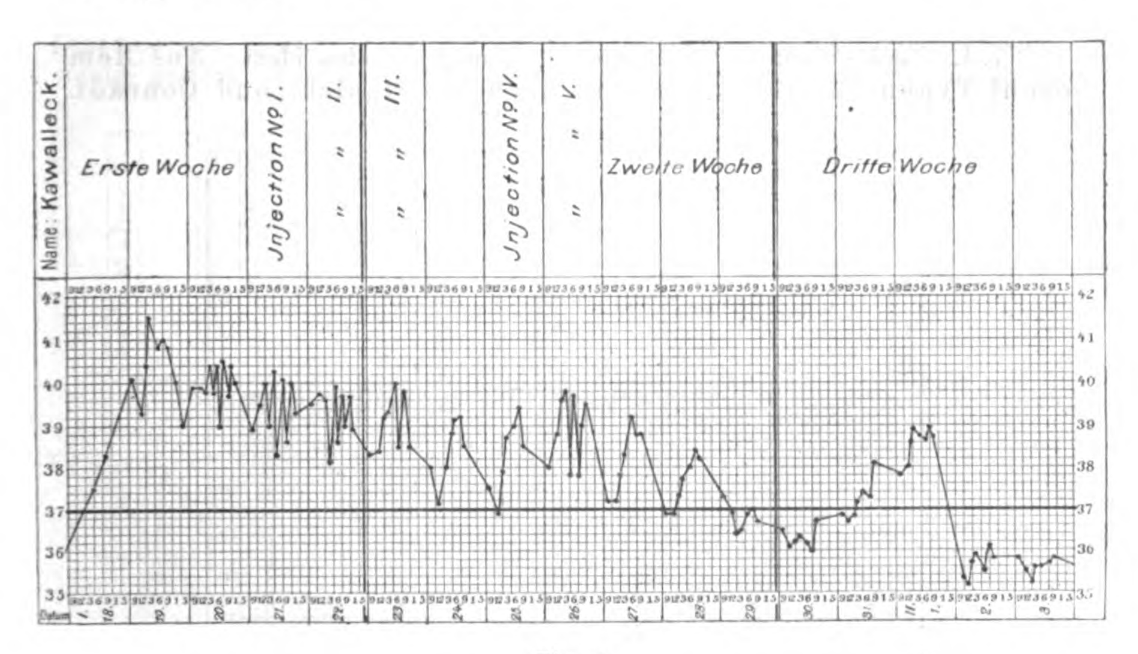


Fig. 9.

Injectionen:	21. I.	Mittags	Typhoin	„vierfach“	0·1
	22. I.	„	„	„	0·15
	23. I.	„	„	„	0·05
	25. I.	„	„	„	0·1
	26. I.	„	„	„	0·1

Typhusbacillen im Urin und Roseolen nachgewiesen.

25. I. Morgenremissionen. Pat. ist weniger benommen. Puls frequent, aber gut, dicrot.

29. I. Temperatur ist mehr erhöht. Befinden leidlich. Pulmones intact.

1. II. Wieder Temperatursteigerung. Seit 3 Tagen kein Stuhl. Urin: Diazoreaction.

5. II. Seit 4 Tagen fieberfrei. Befinden gut. Puls 50 bis 60.

6. II. Typhusbacillen im Urin nachgewiesen.



10. II. Andauernd fieberfrei und Wohlbefinden.

12. II. Aufstehen. Seit dem Aufstehen Pulszahl auf 70 bis 100 gestiegen. Sonst Befinden gut.

21. II. Geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 34 Tage.

X. Klotz, Gertrud, 13 Jahre. Aufgenommen 6. Januar 1902, entlassen 30. Januar 1902.

Anamnese. Pat. ist am 29. Dezember mit Fieber erkrankt. Bis dahin war die dauernd controlirte Temperatur normal.

Status. Schlank gebautes, gut entwickeltes Mädchen. Mittlerer Ernährungszustand. Keine Oedeme. Zahlreiche Roseolen auf Brust und Bauch. Allgemeinbefinden wenig gestört. Puls etwas beschleunigt, nur wenig dicrot. Pulmones und Cor normal. Abdomen wenig aufgetrieben. Verstopfung. Urin: Kein Eiweiss, kein Zucker. Diazoreaction positiv. Vidalreaction 1:25 positiv.

7. I. Nach Calomel 2 Mal fester Stuhlgang. Status idem. Aus dem Stuhl Typhusbacillen gezüchtet nach v. Drigalski und Conradi.

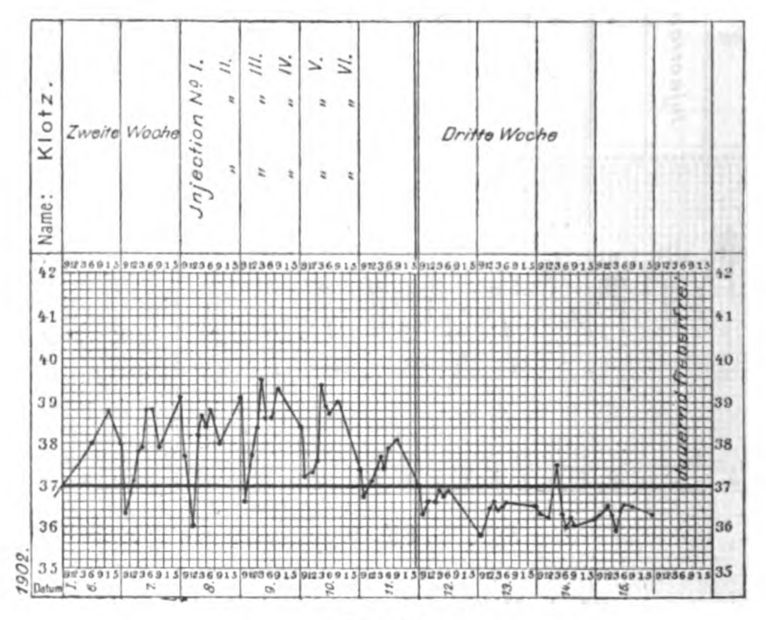


Fig. 10.

Injectionen:	8. I.	Vorm.	Typhoin	0·05
		Nachm.	„	0·1
	9. I.	Vorm.	„	0·15
		Nachm.	„	0·2
	10. I.	Vorm.	„	0·2
		Nachm.	„	0·3

10. I. Roseolen verschwunden. Allgemeinbefinden und sonstiger Status unverändert. Noch immer Neigung zur Verstopfung.

12. I. Fieberfrei. Vorzügliches Allgemeinbefinden. Reconvalescenz ungestört. Neigung zur Verstopfung noch immer vorhanden.

30. I. Geheilt auf Wunsch entlassen. Aufenthalt 24 Tage.



XI. **Frau Müller, 38 Jahre. Aufgenommen 21. II. 1902, entlassen 15. III. 1902.**

Anamnese. Vater der Pat. gestorben; Todesursache unbekannt. Die Mutter ist an Wassersucht und ein Bruder im vorigen Jahre an Typhus gestorben. 7 Geschwister leben und sind gesund. Als Kind hatte Pat. Masern; sonst ist sie immer gesund gewesen. Seit 10 Tagen hat sie Fieber, Durchfall und starke Kopfschmerzen. Appetit schlecht. Der Bruder der Kranken, mit dem sie ein Haus bewohnt, hat vor kurzem Typhus gehabt. Ein anderer Mitbewohner des Hauses liegt an Typhus im Kloster.

Status. Nicht sehr kräftig gebaute Frau. Ernährungszustand mässig gut. Keine Oedeme. Auf Bauch und Rücken massenhaft Roseolen. Pulmones und Cor normal. Puls nicht sehr beschleunigt, regelmässig, kräftig. Zunge dick belegt. Abdomen stark aufgetrieben, weich. Kein Gurren. Milz stark vergrössert, deutlich palpabel. Pat. ist verstopft. Urin frei, Diazoreaction positiv. Vidalreaction 1:50 sofort positiv. Allgemeinbefinden wenig gestört. Pat. klagt über Kopfschmerzen und allgemeine Mattigkeit.

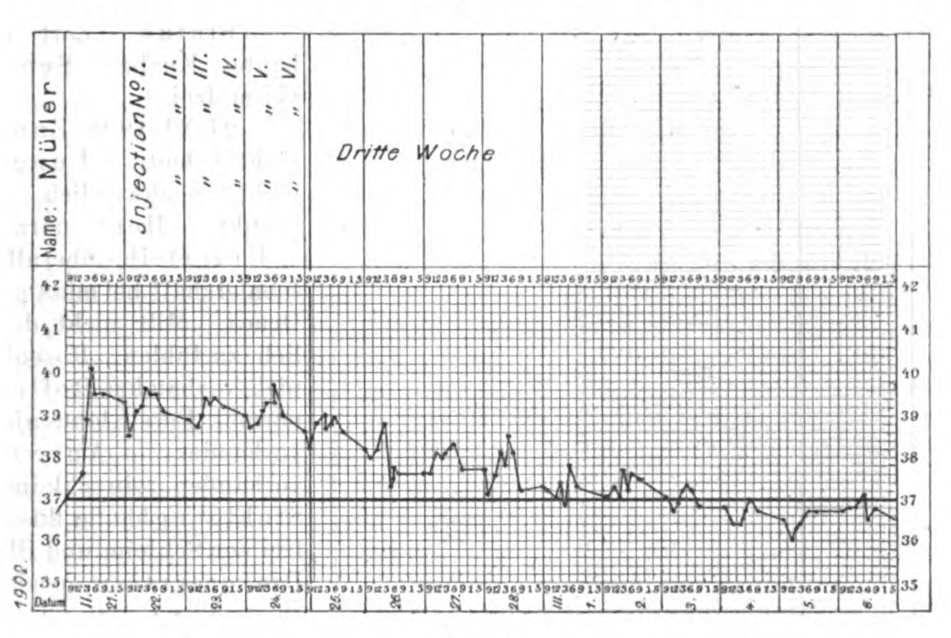


Fig. 11.

Injectionen:	22. II.	Vorm.	Typhoin	0·05
		Abends	„	0·1
	23. II.	Vorm.	„	0·1
		Abends	„	0·2
	24. II.	Vorm.	„	0·2
		Abends	„	0·3

24. II. Pat. ist hartnäckig verstopft. Heute auf Einlauf 2 Mal Stuhlgang von dünnflüssiger typischer Beschaffenheit. Allgemeinbefinden gut bis auf grosse Schwäche. Keine Complicationen.

1. III. Fieber im constanten Abfallen. Allgemeinbefinden gut.

4. III. Fieberfrei. Allgemeinbefinden gut. Stuhl fest.

12. III. Typhusbacillen im Urin nachgewiesen.

15. III. Reconvalescenz bisher ungestört. Pat. wird auf Wunsch ihres Mannes ungeheilt entlassen. Massenausscheidung von Typhusbacillen durch den Urin seit 4 Tagen nachgewiesen und noch fortdauernd. Aufenthalt 22 Tage.

Gruppe B. (Bacillennachweis nicht gelungen.)

XII. Lau, Bruno, 13 Jahre. Aufgenommen 27. XI. 1899, entlassen 19. I. 1900.

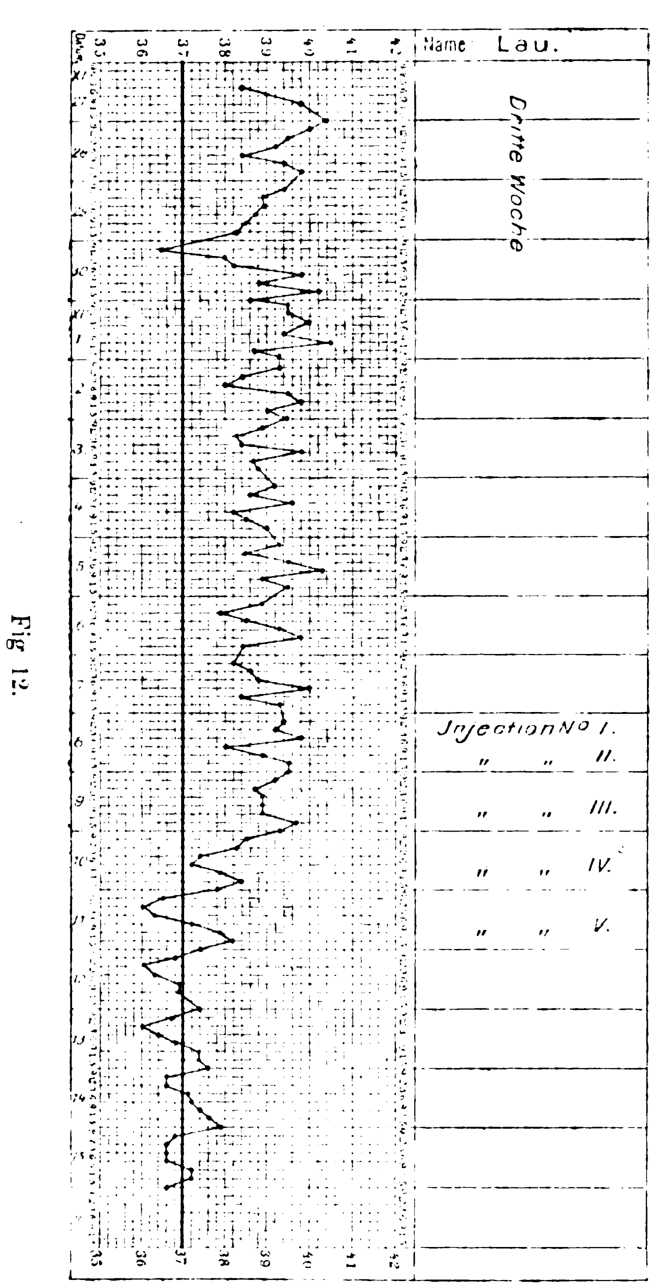


Fig. 12.

Anamnese. Der Kranke hat Durchfall und Husten, angeblich seit etwa $2^1/_2$ Wochen. Sonst soll er immer gesund gewesen sein. Der Vater ist vor 5 Jahren an Schwindsucht gestorben; die Mutter hustet jetzt: Geschwister gesund.

Status. Zart gebauter Knabe. Sensorium frei.

27. XI. 1899. Zunge nicht belegt. Lungen nicht nachweislich erkrankt. Herz normal. Unterleib überall schmerzhaft bei mässigem Druck. Milz nicht deutlich zu fühlen. Roseolen nicht vorhanden. Reflexe normal. Fuss-Klonus nicht vorhanden. Auswurf vorhanden, rein schleimig. Stuhlgang häufig, flüssig, frei von Schleim und Blut. Diazoreaction positiv.

29. XI. Vidalreaction positiv. Pat. hatte Nasenbluten. Auf beiden Lungen, besonders über den Unterlappen Giemen. Schmerzhaftigkeit bei allen Bewegungen des Kopfes.

29. bis 30. XI. Nachts starker Schweiss.

30. XI. Puls klein, frequent. Im Urin Albumen (starke Trübung). Verlegung nach der Typhusbaracke.

1. XII. Nacht unruhig. Pat. klagt über Trockenheit im Halse. Zunge

trocken und rissig. Starker Hustenreiz. Stuhl 3 bis 4 Mal täglich, dünn. Ordo: Brust- und Hals-Priessnitz. Liq. amon. anis.

3. XII. Pat. Nachts immer sehr unruhig. Hustenreiz geringer. Ueber beiden Lungen hinten Rasselgeräusche.

8. XII. Seit gestern stärkerer Husten. Pat. klagt über Schmerzen im Halse. Daselbst objectiv nichts nachweisbar. Diffuse Bronchitis. Am rechten Auge lateral ein schmaler Streifen injicirter Bindehautgefässe, bis zum Rande der Hornhaut reichend.

Injectionen:	8. XII.	12 Uhr	Typhoin . .	0·1 ccm	zusammen
			Serum Pfeiffer	0·3 „	
		5 „	Typhoin . .	0·1 „	”
			Serum . . .	0·2 „	
	9. XII.	12 „	Typhoin . .	0·2 „	”
			Serum . . .	0·2 „	
	10. XII.	12 „	Typhoin . .	0·3 „	”
			Serum . . .	0·1 „	
	11. XII.	12 „	Typhoin . .	0·3 „	(ohne Serum).

12. XII. Schlaf gut. Temperatur seit 10. XII. stufenweise fast bis zur Norm gesunken. Puls sehr klein, Zunge feucht. Lungenbefund unverändert.

14. XII. Nachts unruhig geschlafen. Befinden gut. Puls voller und weniger frequent (76). In den letzten Tagen starke Empfindlichkeit der ganzen Bauchgegend. Heute ist dieselbe bereits geringer und mehr auf Milz und Lebergegend beschränkt. Lungenbefund unverändert.

16. XII. Bauch nicht mehr empfindlich. Ueber den Lungen nur noch spärliches Rasseln. Puls gut.

20. XII. Pat. fühlt sich wohl. Temperatur schwankt in den letzten Tagen zwischen 36·5 und 37·7°.

27. XII. Gestern Temperatursteigerung bis 38·4° ohne objectiven Befund. Stuhlgang normal. Puls gut. Subjectives Wohlbefinden.

5. I. 1900. Temperatur, welche in der letzten Woche subfebril war, wieder normal (36·9 bis 37·3°).

8. I. Temperatur dauernd normal. Wohlbefinden.

12. I. Frei von Beschwerden.

19. I. Geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 53 Tage.

XIII. Schimkowski, Johanna, 18 Jahre. Aufgenommen 6. XI. 1900, entlassen 17. XII. 1900.

Anamnese. Vater an Lungenleiden gestorben. Pat. hat als Kind Masern und Scharlach überstanden und stets geschwollene Halsdrüsen gehabt. Seit 12 Tagen fühlt Pat. sich matt und appetitlos. Seit 8 Tagen Fieber und Husten; seit 3 Tagen Durchfall.

Status. Schlecht genährtes, schwächliches Mädchen.

6. XI. Keine Oedeme. Auf der Bauchhaut deutliche Roseolen. Zunge belegt. Pulmones: Trockene bronchitische Geräusche überall. Cor: Töne rein, Action regelmässig, kräftig. Puls leicht dicrot, regelmässig, mittelkräftig. Abdomen: Milz nicht palpabel. Urin: Diazoreaction negativ, frei. Appetit schlecht. Vidalreaction: Beeinflussung. Temperatur 39°.

8. XI. Bronchitis. Infus. Rad. Ipecac.



Injectionen: 9. XI. Abends Typhoin . 0·1 }
Serum . . 0·2 }
10. XI. Vorm. Typhoin . 0·05
10. XI. Abends „ . 0·05
11. XI. Nachm. „ . 0·05

11. XI. Beträchtliche Temperaturremissionen. Häufige Durchfälle, erbsenbrühartig. Puls frequent, schlecht. Campher-Injectionen.

15. XI. Puls immer noch schlecht. Beträchtliche Morgenremissionen.

17. XI. Temperatur ist heruntergegangen. Vidalreaction 1:50 positiv. Puls kräftiger.

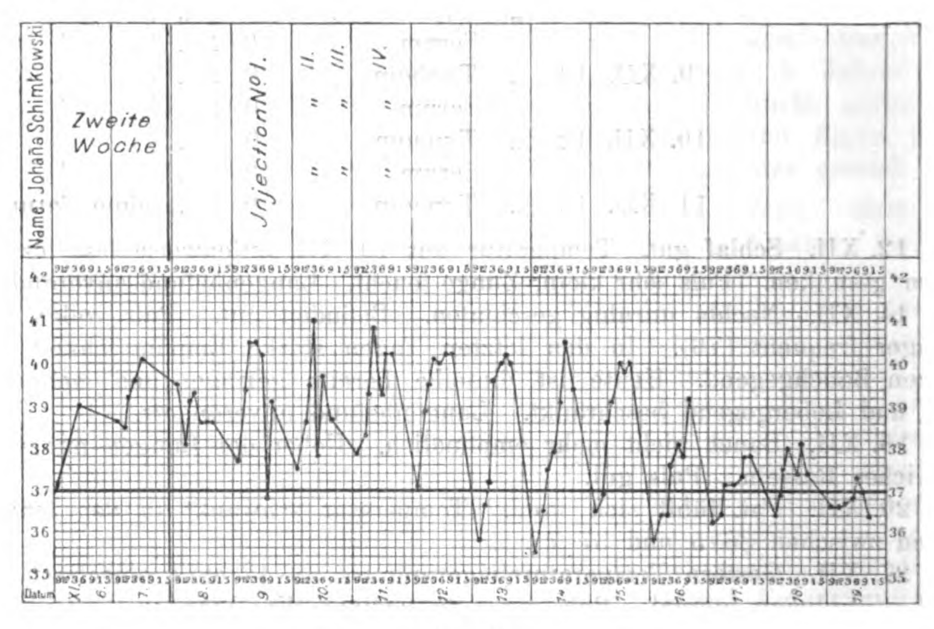


Fig. 13.

23. XI. Seit 8 Tagen fieberfrei, Befinden gut. Zunge noch sehr belegt. Pulmones: Noch bronchitische Geräusche.

1. XII. Pulmones frei. Befinden andauernd gut.

5. XII. Pat. steht auf.

10. XII. Pat. ist noch sehr schwach.

15. XII. Pat. hat sich gekräftigt, Wohlbefinden.

17. XII. Geheilt entlassen.

XIV. Schimkowski, Martha, 16 Jahre. Aufgenommen 7. XI. 1900, entlassen 17. XII. 1900.

Anamnese. Vater der Pat. starb an Lungenleiden, Mutter lebt und ist gesund. Pat. hatte als Kind Masern, Scharlach und Kniegelenkentzündung links, sonst gesund. Menses regelmässig. Seit 3 Tagen ist Pat. erkrankt mit Kopfschmerzen, Fieber und Mattigkeit in allen Gliedern.

Status. Schlecht genährtes Mädchen.

7. XI. Linker Unterschenkel in Beugestellung; das Kniegelenk ankylotisch; Unterschenkel vollkommen atrophisch. Zunge belegt. Pulmones:



Ueberall bronchitische Geräusche. **Cor**: Action sehr beschleunigt. Puls frequent, regelmässig. **Abdomen**: Milz nicht palpabel. Zahlreiche Roseolen (auch auf Brust und Rücken). Reflexe normal. Diazoreaction positiv.

Injectionen:	9. XI.	Vorm.	11	Uhr	Typhoin . .	0·1 }
					Serum Klein	0·2 }
	10. XI.	„	11	„	Typhoin . .	0·05
	10. XI.	Nachm.	$6^1/_2$	„	„ . .	0·05
	11. XI.	„	4	„	„ . .	0·1
	12. XI.	Vorm.	10	„	„ . .	0·1
	12. XI.	Nachm.	$6^1/_2$	„	„ . .	0·1

15. XI. Fieberfrei. Befinden gut.

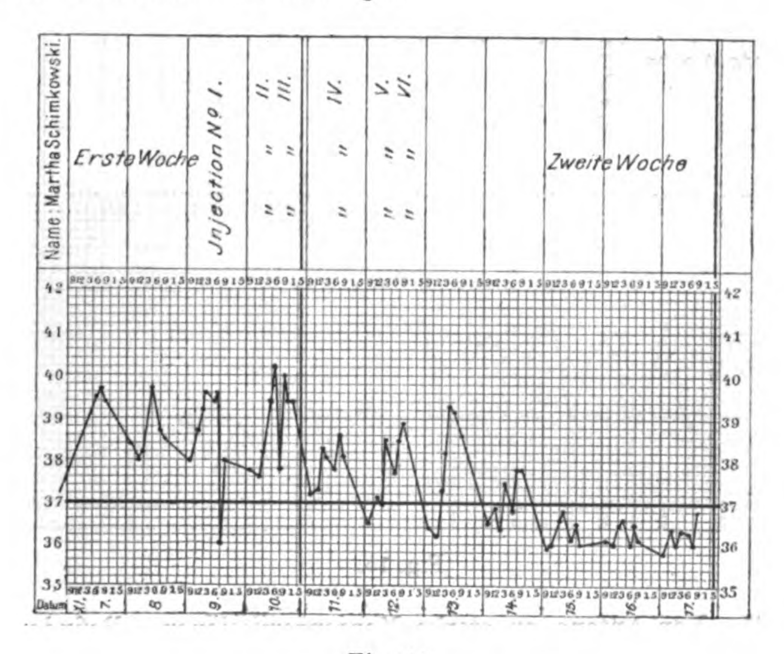


Fig. 14.

17. XI. Vidalreaction 1:50 positiv. Pulmones: noch bronchitische Geräusche.

22. XI. Etwas Temperatursteigerung. Kothverhaltung im Mastdarm, Ausräumung.

30. XI. Seit 8 Tagen wieder fieberfrei. Befinden gut. Pulmones frei.

8. XII. Pat. steht auf, Puls noch etwas frequent.

17. XII. Andauerndes Wohlbefinden; geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 40 Tage.

XV. Frenzel, Käthe, 10 Jahre. (Schwester der Hertha F., No. VIII.) Aufgenommen 17. XII. 1900, entlassen 18. 1. 1901.

Anamnese. Die ganze Familie an Typhus erkrankt. Kind soll vor 6 Wochen erkrankt sein. 14 Tage lang war sie schon ausser Bett bei gutem Befinden. Seit vorgestern wieder hohes Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Mattigkeit (Recidiv?)

Status. Schwächliches Kind, mässiger Ernährungszustand. Keine Oedeme. Einige Roseolen auf dem Rücken und eine Roseole auf der Brust. Zunge belegt. Pulmones und Cor intact. Puls frequent, mittelkräftig. Abdomen: Milz als fester Tumor palpabel. Appetit schlecht. Stuhl vor. 2 Tagen; jetzt angehalten.

Injectionen: 20. XII. Mittags Typhoin 0·01
21. XII. „ „ 0·02
22. XII. „ „ 0·03
23. XII. „ „ 0·15

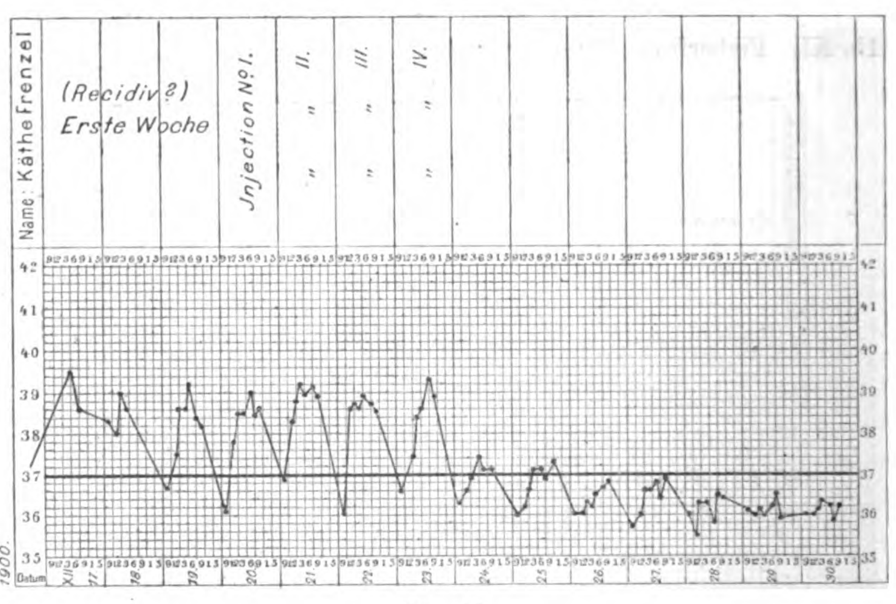


Fig. 15.

22. XII. Von Anfang an starke Morgenremissionen. Befinden leidlich.
26. XII. Seit gestern fieberfrei. Befinden gut.
10. I. Andauernd fieberfrei und Wohlbefinden. Seit 5 Tagen ausser Bett.
18. I. Geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 32 Tage.

XVI. Schanz, Eduard, 38 Jahre. Aufgenommen 12. VI. 1900, entlassen 28. VII. 1900.

Anamnese. Pat. ist angeblich schon seit Weihnachten kränklich, fühlt sich matt, hat oft keinen Appetit u. s. w. Vor 10 Tagen soll er mit starkem Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl erkrankt sein. Seitdem andauernd Fieber, mitunter Delirien, zuweilen gelbliche Durchfälle.

Status. Kräftiger Mann. Status typhosus. Zunge trocken, belegt. Pulmones: H beiderseits Giemen. Cor regelmässig, Töne rein, leise. Puls dicrot, leidlich kräftig, regelmässig. Urin dunkel, etwas trübe, Diazoreaction positiv. Abdomen druckempfindlich in der Iliocoecal- und Milzgegend. Iliocoecal-Gurren. Milz nicht deutlich palpabel. Roseolen: Mehrere auf Bauch und Thorax. Reflexe vorhanden.

15. VI. Vidalreaction positiv. Zunge stark belegt, rissig.

Injectionen:

14. VI.	Nm.	2	Uhr	0·1	Typhoin	19. VI. Nm.	0·1	Typhoin
15. VI.	Vm.	10	„	0·2	„	20. VI. „	0·2	„
15. VI.	Nm.	2	„	0·2	„	21. VI. „	0·25	„
16. VI.	Vm.	11	„	0·3	„	22. VI. „	0·15	„
16. VI.	Nm.	2	„	0·3	„	23. VI. „	0·2	„
17. VI.	Vm.	11	„	0·3	„	24. VI. „	0·2	„
17. VI.	Nm.	2	„	0·3	„	25. VI. „	0·2	„
18. VI.	Nm.	2	„	0·5	„			

19. VI. Allgemeinbefinden leidlich, desgl. Puls.

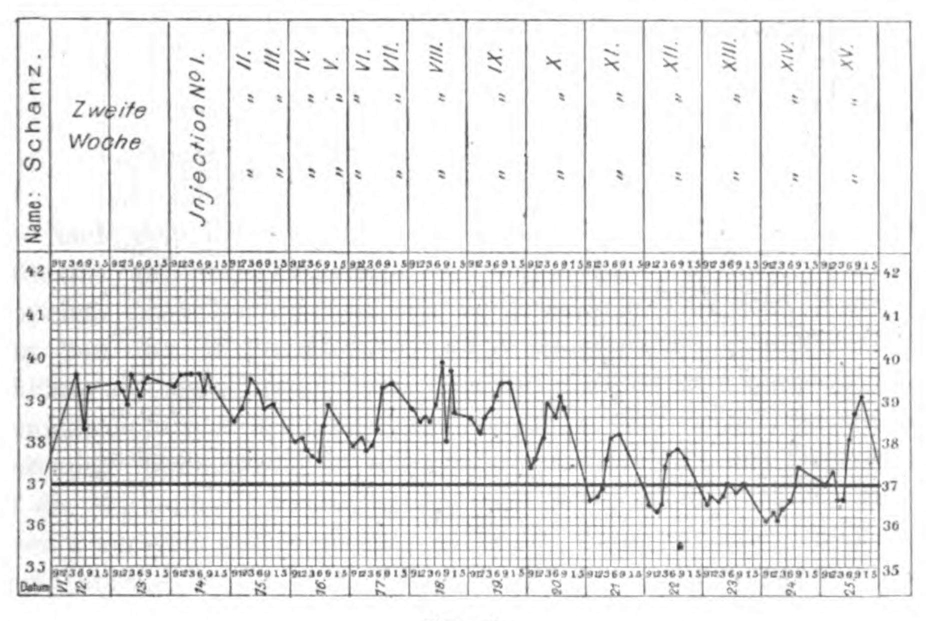


Fig. 16.

23. VI. Pat. klagt über Schmerzen an der Innenseite des linken Beines; objectiv nichts Abnormes nachweisbar.

27. VI. Schmerzen links verschwunden, rechts aufgetreten.

30. VI. Schmerzen auch rechts verschwunden. Temperatur normal.

3. VII. Zunge rein, Puls kräftig. Allgemeinbefinden gut. Temperatur normal. Stuhl noch immer flüssig.

10. VII. Stuhl normal. Pat. darf aufstehen.

28. VII. Pat. als geheilt entlassen.

XVII. Korth, Ernst, 21 Jahre. Aufgenommen 30. VIII. 1901, entlassen 11. X. 1901.

Anamnese. Vor etwa 3 Wochen erkrankte Pat. mit allgemeiner Mattigkeit und Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen. Stuhl angehalten.

Status. Schwächlich gebauter, blasser junger Mann, in nicht besonders gutem Ernährungszustande. Beschwerden: Sehr starke Mattigkeit, Kopf-





schmerzen. Zunge trocken und dick belegt. Am Zahnfleisch der Vorderzähne unten eine ca. 5 mm tiefe Fistel, die zwischen Kinnhaut und Knochen in die Tiefe führt und grosse Mengen etwas riechenden Eiters absondert. Pulmones: Diffuses, bronchitisches Brummen, besonders hinten unten. Cor intact. Milz nicht fühlbar, Milzdämpfung vergrössert. Roseolen auf der Bauchhaut. Urin: Kein Zucker, Spur Eiweiss, Diazoreaction negativ.

31. VIII. Vidalreaction 1:50 positiv. Fistel wird gespalten. Pat. hustet viel. LHU etwas feinblasiges Rasseln.

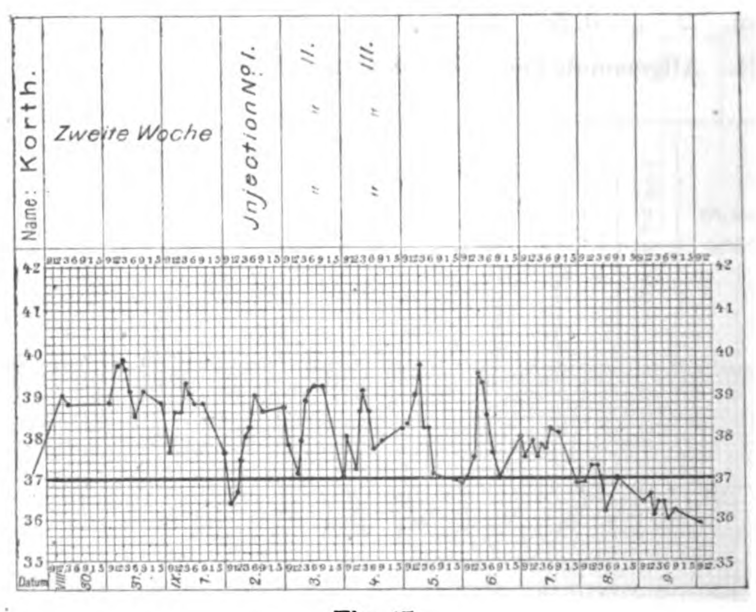


Fig. 17.

Injectionen: 2. IX. Tyhhoin 0·1
3. IX. „ 0·15
4. IX. „ 0·25

6. IX. Bewusstsein ist klarer; Puls kräftig und regelmässig. Viel Husten. Mehrere geschwollene Schweissdrüsen in der Achselhöhle.

8. IX. Pat. ist fieberfrei und bei klarem Bewusstsein. Lungenbefund unverändert. Husten reichlich. Codeïn.

10. IX. Pat. erholt sich sichtlich. Lunge ganz frei.

11. X. Reconvalescenz ist ungestört verlaufen. Pat. hat sichtlich zugenommen, wird geheilt entlassen. Gesammtaufenthalt 6 Wochen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Vergleichende Werthprüfungen von Pestserum verschiedener Herkunft.

Von

Prof. Dr. **W. Kolle** und Oberarzt Dr. **R. Otto.**

Nach den Erfahrungen, welche bei der Prüfung des Diphtherieantitoxins an Meerschweinchen vor der Abgabe zu Heilzwecken beim Menschen gemacht sind, kann es als gesicherte Thatsache gelten, dass man von der Wirksamkeit dieses Serumpräparates im Thierversuche Schlüsse auf die Heilkraft beim diphtheriekranken Menschen ziehen darf. Wenngleich wir es beim Pestserm nun nicht mit einem rein antitoxisch wirkenden Immunserum zu thun haben, und Schlüsse aus Thierversuchen auf die Wirksamkeit dieses Serums beim pestkranken Menschen mit aller Reserve gezogen werden mögen, so ist es doch zweifellos rationell, für therapeutische Zwecke beim Menschen diejenigen Serumpräparate zu bevorzugen, welche im Thierversuch unter gleichen Bedingungen die stärkste immunisirende bezw. heilende Wirkung entfalten.

Um diesen Gesichtspunkten Rechnung zu tragen und dadurch zugleich Anhaltspunkte für die besten Wege der Immunisirung von Pferden zwecks Gewinnung eines möglichst wirksamen Präparates zu erhalten, haben wir die folgenden Untersuchungen mit drei Pestserumarten verschiedener Herkunft vorgenommen.

Die zur Werthprüfung herangezogenen Serumproben waren:

1. das nach dem Lustig'schen Verfahren im Parel Municipality Laboratory zu Bombay hergestellte (flüssige) Serum[1],

2. das im Institut Pasteur zu Paris gewonnene „Serum antipesteux" (flüssiges Präparat),

---

[1] Dieses Präparat verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Hrn. Dr. Masina in Bombay.



3. das in dem Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten in Bern unter Leitung von Prof. Dr. Tavel hergestellte Serum (flüssiges Präparat).

Von diesen Serumproben war das unter 1. genannte zwecks Conservirung mit Phenol versetzt, während das Pariser Serum offenbar fractionirt, durch Erhitzung sterilisirt und dann ohne Zusatz eines Antisepticum in Flaschen bewahrt wird.

Was die Herstellung dieser Sera betrifft, so möge kurz daran erinnert werden, dass das Präparat 1 von Pferden gewonnen wird, welche mit dem Lustig'schen Schutzimpfstoffe immunisirt sind. Dieser stellt im Wesentlichen durch Kalilauge abgetödtete und in den Zustand homogener Quellung gebrachte und dann mit Essigsäure neutralisirte Pestagarsculturen dar. Das im Institut Pasteur zu Paris hergestellte Serum liefern Pferde, die zuerst mit abgetödteten Pestculturen, dann mit Pesttoxinen, schliesslich mit lebenden, hochvirulenten Pestbacillen, zuerst subcutan, dann intravenös vorbehandelt sind. Die Gewinnungsweise des Tavel'schen Serums ist in den Einzelheiten bis jetzt nicht näher bekannt gegeben.[1]

Die folgende Tabelle zeigt den Titre des von uns bei den drei Serumproben gefundenen Agglutinationswerthes. Die Prüfung geschah mit einer 24stündigen Reincultur von Pest, welche 2 Ratten bei Schwanzwurzelimpfung in 3 Tagen tödtete. Die Agglutinationserscheinungen wurden genau nach der von Kolle und Martini angegebenen Methode[2] geprüft. Die Agglutination ist als vorhanden bezeichnet, wenn in 1 ccm der Serumverdünnung eine Oese Pestcultur (= 2 mg) in 15 Minuten agglutinirt wurde.

Menge des Serums	Franz. Trockenserum (S. antipest. desséché)	Flüssiges frz. Serum	Tavel'sches Serum	Lustig'sches Serum
0·2	sehr stark	sehr stark	sehr stark	Andeutung
0·1	„ „	„ „	„ „	0
0·02	„ „	stark	stark	0
0·01	„ „	„	deutlich	
0·005	„ „	deutlich	„	
0·0025	stark	Andeutung	schwach	
0·002	„	Grenze	„	
0·0012	„	0	0	
0·001	deutlich	0	0	
0·0004	schwach			
0·0003	Grenze			

[1] Die näheren Angaben über die Herstellung dieses Serums sind erst während des Druckes dieser Arbeit bekannt gegeben. Vergl. Tavel, Krumbein und Glücksmann, Ueber Pestschutzmaassregeln. *Diese Zeitschrift.* Bd. XL.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 1—4.



Mithin ergab sich als Titre der drei Serumproben: Pariser Serum 0·0025; Berner Serum 0.0025; Indisches Serum 0·20.

Die zur Infection der Versuchsthiere benutzte Cultur stammte von einer im Monat December 1901 auf dem Dampfer Chios todt aufgefundenen Pestratte und wurde in dem unter Leitung des Prof. Dunbar stehenden Pestlaboratorium des Hamburger hygienischen Staatsinstituts von Herrn Dr. Kister isolirt und uns gütigst zur Verfügung gestellt, wofür wir den Herren Prof. Dr. Dunbar und Dr. Kister auch hier verbindlichst danken. Zu Beginn der Versuche hatte die Cultur 11 Mal den Thierkörper (sowohl bei Ratten, wie bei Mäusen) passirt.[1] Es wurde nämlich zu den Mäuseversuchen stets nur die Milzbouillonaufschwemmung einer in der Passagereihe an Pest eingegangenen Maus benutzt und ebenso für die Rattenversuche nur die Impfstoffe von Rattenmaterial genommen.[2] Diese Cultur tödtete, in der weiter unten näher beschriebenen Weise applicirt, die Controlratten im Durchschnitt in $3^1/_4$ Tag. Für die Mäuse stellte sich die durchschnittliche Krankheitsdauer der Controlen von der Impfung bis zum Tode während der ganzen Versuchsreihe auf rund 3 Tage. Die Thiere der einzelnen Arten waren alle annähernd gleisch schwer. Das Gewicht schwankte bei den Ratten zwischen 125 bis 135^{grm}, bei den Mäusen zwischen 20 bis 25^{grm}.

Bei sämmtlichen Versuchen (an Ratten und Mäusen) wurde derselbe Infectionsmodus gewählt unter Benutzung desselben Infectionsmaterials, und zwar wurde die Infection so vorgenommen, dass die Hohlnadel einer Pravaz'schen Spritze (bei Ratten einer 5^{ccm}-, bei Mäusen einer 1^{ccm}-Spritze) in eine Aufschwemmung von Pestbacillen eingetaucht und dann kräftig in die Haut an der Schwanzwurzel rasch eingestochen und wieder herausgezogen wurde. Die erwähnte Aufschwemmung wurde wieder in gleicher Weise hergestellt und zwar wie folgt: Die Hälfte einer Rattenmilz bezw. eine ganze Mäusemilz wurde, nachdem sie steril dem Thiere entnommen war und die mikroskopische Untersuchung das typische Bild einer Pestmilz ergeben hatte, mit einer stumpfen, breiten Pinzette in 2 bezw. $^1/_2{}^{ccm}$ Bouillon zerquetscht. Es wurden nur die Milzen frisch eingegangener Thiere benutzt. Bei dieser Infectionsweise ist die Zahl der Pestbacillen, welche in die mit der Nadelspitze gesetzte Hautwunde gelangen, naturgemäss keine sehr grosse, weshalb sie auch wohl der unter natürlichen Verhältnissen bei Verletzungen der Thiere erfolgenden Infectionsweise sehr nahe kommt.

---

[1] Ueber den Einfluss der Thierpassagen auf die Virulenz der Pestbacillen für die verschiedenen Thierarten wird demnächst Dr. Otto in dieser Zeitschrift berichten.

[2] Die einzige Ausnahme macht der Versuch Nr. 43.



In einigen Fällen[1], wo die Milz jenes typische Bild nicht zeigte und kein frisch gestorbenes Thier zur Verfügung stand, wurde in entsprechender Weise eine Aufschwemmung von einer frischen Reincultur hergestellt (1 Oese 24stündiger Pest-Agarcultur aufgeschwemmt in 2 ccm Bouillon).

Es lag nicht in der Absicht der Versuchsanordnung, bei der vorliegenden Arbeit die Grenzen der Heilwirkung eines jeden Präparates bei pestkranken Thieren unter den verschiedenen Infectionsbedingungen, bei Verwendung hochvirulenter, mittel- oder schwach virulenter Cultur, bei rasch tödtlich endendem und chronischem Verlauf zu studiren und festzustellen. Dazu würde ein viel grösseres Thiermaterial, als wir es zu diesen Versuchen herangezogen haben, nöthig gewesen sein. Zudem waren bei dem einen der 3 Präparate, nämlich dem Pariser Serum, derartige Untersuchungen von einem von uns (Kolle) in Gemeinschaft mit Martini bereits angestellt.[2]

Der angewandte Infectionsmodus (Stich mit inficirter Hohlnadel in die Schwanzwurzel) hat in der Mehrzahl der Versuche eine ziemlich protrahirte Infection zur Folge, namentlich dann, wenn die Cultur nicht jenen hohen Virulenzgrad besitzt, welchen frisch aus dem pestkranken Menschen gezüchtete, hochvirulente Culturen besitzen. Wenngleich nun die angewandte Infectionsart mit dem angewandten Infectionsmaterial als eine recht sichere bezeichnet werden kann (es kamen nur 2 Thiere von 68 Controlen mit dem Leben davon), so führte sie doch meist nicht unter foudroyanten Zeichen eine rasch tödtlich verlaufende Pestsepsis herbei. Es kam bei Ratten bei Verwendung einer gut mittelvirulenten Cultur und Anwendung dieser Infectionsweise häufig nur zu einer ausgesprochenen Localisation des Infectionsprocesses in den regionären Leistendrüsen. Bei Mäusen entwickelte sich stets Pestsepticämie ohne Localisation in Drüsen. Dieser verschiedenartige Verlauf erklärt auch die verschiedenartige Wirkung der Sera bei diesen beiden Thierarten.

Bei einem Theile der Ratten führte diese Localerkrankung, ohne dass es zu einer wesentlichen Verbreitung der Infectionswege im Organismus kommt, den Tod vorwiegend durch Giftwirkung herbei, oft erst nach 4 bis 5 Tagen. Es war also dem Pestserum, welches spätestens 18 Stunden nach der Infection zur Anwendung gelangte, reichlich Gelegenheit gegeben, seine Wirksamkeit zu entfalten. Es mag hier noch bemerkt werden, dass im Institut Pasteur die Methode des Schwanzstiches zur Infection der Mäuse bei der Serumprüfung in ausgedehntem Maasse benutzt wird. Damit die Einzelheiten der Versuche ersehen werden können, haben wir dieselben in der Anlage vollständig mit zur Veröffentlichung gegeben.

[1] Vgl. Versuch Nr. 39 und 43.

[2] Vgl. *Klin. Jahrbuch.* 1902.



Um die Schutz- bezw. Heilwirkung der einzelnen Serumproben zu bestimmen, haben wir dieselben bei Ratten und Mäusen mit ganz geringen Abweichungen (z. B. beim indischen Serum in Tab. 12 bis 14 u. 19)[1], zu denen wir aus äusseren Gründen gezwungen wurden, stets zu folgenden Zeiten injicirt:

I. 24 Stunden vor der Infection (subcutan);
II. gleichzeitig mit der Infection (intraperitoneal);
III. 6 Stunden nach der Infection (intraperitoneal);
IV. 18 Stunden nach der Infection (intraperitoneal).

Die Versuche wurden, wie dies aus dem bisher Gesagten bereits hervorgeht, für alle drei Serumproben gleichmässig an Ratten und Mäusen vorgenommen, und zwar an Thieren von annähernd gleichem Körpergewicht. Nur mit dem Indischen Serum nahmen wir, um die in den Schreiben des Dr. Polverini, welche den Serumsendungen beilagen, angegebenen Serumwirkungen bei Meerschweinchen nachzuprüfen, eine Reihe von Versuchen auch an dieser Thierart vor. Unsere Resultate entsprachen aber durchaus nicht den von Dr. Polverini mit diesem Serum erreichten Erfolgen. Seine Schreiben lauteten:

I. Parel, 9.I. 1902.

Dear Dr. Turner.

Herewith I send 3 bottles of Lustig's Serum. According to the experiments made 0.8—1 grm of this serum can cure a guinea-pig of about 300 grm if injected 4—6 hours after the injection with a quantity of plague culture which kills the control in about 80 hours.

I think it is better to inject the culture in one side and the serum in the other.

Kindly inform the Doctor who is going to make the experiments that some of our horses give a better serum than this, but it is not available at present.

Yours sincerely

(Sd) D. G. Polverini.

II. Parel Municipality Laboratory Bombay, 8. April 1902
to the Municipality Secretary, Bombay Municipality.

Dear Sir,

With reference to your letter of yesterday, I beg to inform you that the serum sent to you by Dr. Mayer on the 21. march is sterile.

[1] In dem ersteren Falle wurde das Indische Serum eine ½ Stunde später gegeben, als bei den gleichen Versuchen mit franz. Serum und Berner Serum. Eine Störung in der Beurtheilung der Wirkung des Serums kann durch diese geringe Zeitabweichung nicht erfolgen. In den anderen Fällen gelangte das Serum schon 1 bezw. 4 Stunden früher zur Injection, der Erfolg war aber trotzdem ein vollständig negativer.



As regards its strength very careful experiments have shown, that grammes 0·8 to 1 of it are protective for a guinea-pig weighing about 450 grammes against a dose of plague culture which kills a control of the same weight in 4 or 5 days.

I have pp.

(Sd) D. G. Polverini.

Wie die Tabellen 21 bis 25 zeigen, wurden im Ganzen 5 Versuchsreihen an Meerschweinchen mit diesem Serum angestellt, und zwar wurde dasselbe zu folgenden Zeiten, in fallenden Dosen von 0·5 bis 3·0 ccm, injicirt:

I. 24 Stunden vor der Infection (subcutan),
II. 1 Stunde „ „ „ „
III. gleichzeitig mit „ „ „
IV. 1 Stunde nach „ „ (intraperitoneal),
V. 5 Stunden „ „ „ „

Die Infection geschah bei I, III und IV subcutan (auf der einen Körperseite Serum, auf der anderen die Infection!), bei II cutan, durch Einreibung von Lungensaft eines frisch an Pestpneumonie eingegangenen Thieres auf die rasirte Bauchhaut, und bei V. intraperitoneal mit $^1/_4$ Oese Pest-Agarcultur. Die Versuchsthiere wogen sämmtlisch zwischen 200 und 220 grm. Aus den Versuchen ergab sich, dass nur bei einer Schutzimpfung 24 Stunden vor der Infection das Indische Serum bei Meerschweinchen eine Wirkung hatte (50 Proc. geschützt!), doch war gerade diese Versuchs reihe so klein, dass man aus derselben sehr weitgehende Schlüsse auf die Wirkung des Serums jedenfalls nicht ziehen kann, zumal da es bei den anderen Versuchsreihen keinen Einfluss auf die Lebenserhaltung der Thiere hatte, und nur eine Lebensverlängerung erzielt wurde. Das Nähere über die Erfolge mit diesem Serum bei anderen Thierarten findet sich bei der Besprechung der Versuche an Ratten und Mäusen.

Bei sämmtlichen in den Versuchen eingegangenen Thieren wurde eine genaue Section gemacht und mikroskopisch bezw. culturell die Todesursache bestimmt. Nur die an Pest gestorbenen Thiere sind in den Tabellen aufgeführt.

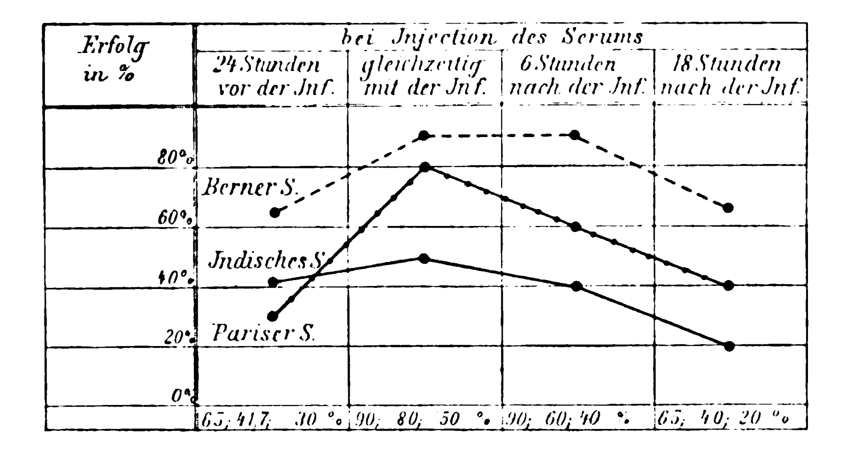
Was die Ergebnisse der angestellten Versuche betrifft, so kann folgendes Urtheil über die Wirksamkeit der drei Serumarten gefällt werden.

I. Ratten. Bei dieser Thierart wurden mit allen drei Serumarten wesentlich günstigere Erfolge erzielt, als bei Mäusen, und zwar derart, dass das Berner Serum mit 75·7 Procent Heilung bezw. Schutzwirkung an der Spitze steht. In Bezug auf die Zeit der Application des Serums gestalteten die Resultate sich wie folgt:

24 Stunden vor der Infection gegeben waren die Schutzwirkungen bei allen drei Proben weniger gut, als wenn das Serum gleichzeitig mit der



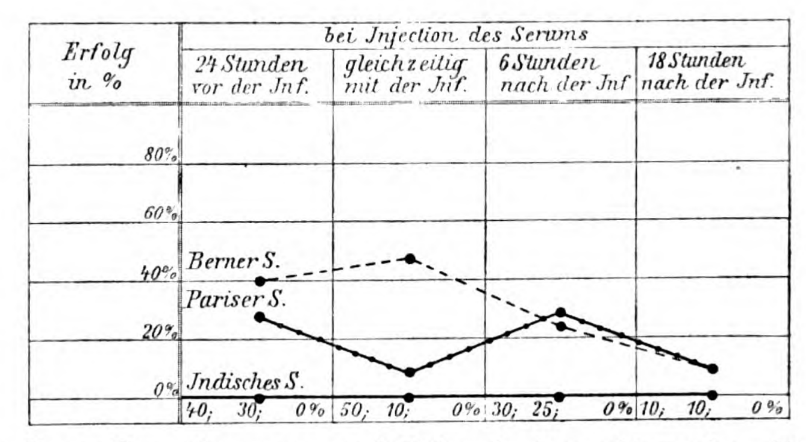
Infection injicirt wurde. Zu dieser letzteren Zeit gegeben hatten alle drei Präparate den höchsten Procentsatz ihrer Leistungen zu verzeichnen. Nur das Berner Serum ergab bei einer Seruminjection 6 Stunden nach der Infection noch gleich gute Resultate, während die beiden anderen nicht die gleiche Wirkung wie bei gleichzeitig erfolgter Seruminjection und Infection zu erzielen vermochten. Nach 18 Stunden war die Wirkung des Serums der drei Institute wieder weiter herabgesetzt und näherten sich die erhaltenen Resultate dann wieder denen bei der Schutzimpfung 24 Stunden vor der Infection. Die folgende kleine Curve[1] soll die Wirkungsweise der einzelnen Serumarten zu den verschiedenen Zeiten bei Ratten applicirt darstellen, die näheren Zahlen für die Rattenversuche ergeben sich aus der Uebersichtstabelle 2.



II. **Bei Mäusen.** Bei Mäusen ergab die Prüfung der 3 Serumarten für alle drei wesentliche ungünstigere bezw. vollständig negative Wirkungen. Das Letztere war mit dem Indischen Serum der Fall, welches bei dieser Thierart absolut versagte und nur eine geringe Lebensverlängerung der Serumthiere gegenüber den Controlen erwirkte. Auch bei dem Berner und dem französischen Serum waren die Erfolge mässig. Während beide eine gewisse Schutzwirkung bei der Application des Serums 24 Stunden vor der Infection erkennen liessen, zeigte nur das Berner Serum eine gewisse lebenserhaltende Wirkung bei gleichzeitiger Infection. Nach 6 Stunden liess diese auch nach und 18 Stunden nach der Infection ist bei dieser Thierart kaum noch eine Einwirkung des Serums auf die Lebenserhaltung vorhanden. Die folgende Curve zeigt die Erfolge der Sera bei Mäusen graphisch:

[1] In dieser ist, wie nach der Aetzung der Platte bemerkt ist, ein Irrthum unterlaufen. Der Erfolg der 3 Serumarten, 24 Stunden vor der Infection gegeben, beträgt: 65, 60 bezw. 33·3 Procent (Berner, Pariser, Indisches Serum).





Zu diesen Versuchen muss noch Folgendes bemerkt werden. Da naturgemäss bei der grossen Anzahl der Versuche dieselben nicht gleichzeitig, sondern im Laufe mehrerer Monate ausgeführt wurden, so handelte es sich darum, stets eine annähernd gleich virulente Cultur zu erhalten und zu benutzen. Dieses wurde dadurch erreicht, dass gleichzeitig Passageversuche angestellt wurden, bei denen sich eher eine Steigerung wie eine Abschwächung der Virulenz der Pestbacillen während der Dauer der Versuchsausführung ergab.[1] Da nun ferner die Versuche derart angestellt wurden, dass zunächst das Indische Serum (Sendung I), dann das Pariser, dann das Berner Serum und schliesslich ausser einem Versuch mit Pariser Serum einige Versuche mit Indischem Serum (Sendung II) vorgenommen wurden, so dürfte zur Zeit, da die Experimente mit dem Berner Serum gemacht wurden, die Virulenz der benutzten Pestbakterien eher eine gesteigerte, jedenfalls keine schwächere gewesen sein, als zu der Zeit, wo die beiden anderen Sera geprüft wurden. Dass dem so ist, geht auch mit Deutlichkeit aus dem prompten Eingehen der Controlen während der Prüfungsversuche mit dem Berner Serum hervor.

Vergleichende Uebersichtstabelle,

dazu Ergänzungstabelle 1 bis 5.

Serum	Anzahl der Thiere (R. u. M.)	Erfolg: Es leben		Bemerkungen
		in Proc.	in Zahlen	
Indisches Serum	62	20·0	12 Thiere	**dazu 23 Meerschw.**
Frz. Serum	90	39·0	35 „	
Berner Serum	120	57·0	68 „	
Controlen	68	3·0	2 „	
Mischinfection	38	0·0	0 „	
Summe	378	—	—	
dazu 23 Meerschw. behandelt mit Indischem Serum	23	17·4	4 Thiere	

[1] Vgl. Anmerkung 1, S. 597.



Zusammenstellung der Serumerfolge bei Meerschweinchen. Tab. 1.

Lfde. Nr.	Serum	Anzahl der Thiere	Anzahl der Controlen	Erfolg in Zahlen	Erfolg in Procenten	Eingegangen Tag	Eingegangen Durchschnitt	Controlen eingegangen Tag	Controlen eingegangen Durchschnitt	Lebensverlängerung
	Indisches	23	8	4	17·4	2.—22.	ca. $6\frac{1}{4}$	2.—5.	$3\frac{1}{2}$	$2\frac{3}{4}$ Tage

Zusammenstellung der Serumerfolge bei Ratten. Tab. 2.

Lfde. Nr.	Serum	Anzahl der Thiere	Anzahl der Controlen	Erfolg in Zahlen	Erfolg in Procenten	Eingegangen Tag	Eingegangen Durchschnitt	Controlen eingegangen Tag	Controlen eingegangen Durchschnitt	Lebensverlängerung
1	Indisches	36	14	12	33·3	2.—13.	6	2.—6.	3	3 Tage
2	Pariser	40	8	24	60·0	3.—12.	$7\frac{1}{2}$	3.—4.	$3\frac{1}{2}$	4 „
3	Berner	70	14	53	75·7	2.—14.	$6\frac{1}{3}$	2.—6.	ca. $3\frac{1}{2}$	ca. 3 „

Serumprüfung an Ratten, geordnet nach der Applicationszeit. Tab. 3.

Lfde. Nr.	Serum	Applic.-Weise	Infectionsweise	Anzahl der Thiere	Erfolg (Schutz bezw. Heilung) Anzahl	Erfolg in Proc	Eingegangen am Tage	Eingegangen im Durchschnitt	Controlen Anzahl	Controlen leben	Controlen eingegangen am Tage	Controlen eingegangen im Durchschnitt	Lebensverlängerung	Zeit der Impfung
1	Indisches	subcut.	Hohlnadel	12	4	33·3	5.—13.	$7\frac{1}{2}$	4	0	3.—6.	$4\frac{3}{4}$	ca. 3 Tage	24 Stunden vor der Infection
	Pariser	„	„	10	6	60·0	8.—12.	$10\frac{1}{2}$	2	0	3.—4.	$3\frac{1}{2}$	„ 7 „	
	Berner	$\frac{1}{2}$ subcut. $\frac{1}{2}$ intrap.	„	20	13	65·0	2.—8.	$5\frac{2}{3}$	4	0	3.—4.	$3\frac{3}{4}$	„ 2 „	
2	Indisches	intrap.	„	4	2	50·0	3.—7.	5	2	0	2.	2	3 „	$\frac{1}{2}$ St. nach der Infection
	Pariser	„	„	10	8	80·0	3.—9.	6	2	0	3.—4.	$3\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$ „	gleichzeitig mit der Infection
	Berner	„	„	10	9	90·0	6.	6	2	0	3.—4.	$3\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$ „	
3	Indisches	„	„	10	4	40·0	3.—9.	$7\frac{1}{3}$	4	1	2.—3.	$2\frac{1}{3}$	5 „	2 bezw. 5 St. nach der Infect.
	Pariser	„	„	10	6	60·0	4.—8.	$6\frac{1}{4}$	2	0	4.	4	$2\frac{1}{4}$ „	6 Stunden
	Berner	„	„	20	18	90·0	5.—14.	$9\frac{1}{2}$	4	0	2.—6.	$3\frac{1}{4}$	ca. 6 „	6 „
4	Indisches	„	„	10	2	20·0	2.—6.	$3\frac{1}{3}$	4	0	2.—3.	$2\frac{1}{2}$	1 „	18 Std. nach der Infection
	Pariser	„	„	10	4	40·0	3.—10.	$6\frac{1}{2}$	2	0	3.	3	$3\frac{1}{2}$ „	
	Berner	„	„	20	13	65·0	5.—7.	$5\frac{6}{7}$	4	0	2.—4	$2\frac{3}{4}$	ca. 3 Tage	



Zusammenstellung der Serumerfolge bei Mäusen. Tab. 4.

Lfde. Nr.	Serum	Anzahl der Thiere	Anzahl der Controlen	Erfolg in Zahlen	Erfolg in Procenten	Eingegangen Tag	Eingegangen Durchschnitt	Controlen eingegangen Tag	Controlen eingegangen Durchschnitt	Lebensverlängerung
1	Indisches	26	8	0	0·0	1.—7.	ca. $3^1/_4$	1.—8.	$2^1/_2$	ca. $^3/_4$ Tag
2	Pariser	50	10	11	20·0	2.—14.	„ 5	2.—8.[1]	$3^1/_2$	„ $1^1/_2$ „
3	Berner	50	10	15	31·0	2.—11.	„ $5^1/_4$	2.—10.	3	„ $2^1/_4$ „

[1]) Controlen: 1 Maus lebt.

Serumprüfung bei Mäusen, geordnet nach der Applicationszeit. Tab. 5.

Lfde Nr.	Serum	Applicationsweise	Infectionsweise	Anzahl der Thiere	Erfolg (Schutz bezw. Heilung) Anzahl	Erfolg in Proc.	Eingegangen am Tage	Eingegangen im Durchschnitt	Controlen Anzahl	Controlen leben	Controlen eingegangen am Tage	Controlen eingegangen im Durchschnitt	Lebensverlängerung	Zeit der Impfung
1	Indisches	subcut.	Hohlnadel	4	0	0·0	4.—7.	6	2	0	2.—8.	5	1 Tag	24 Stunden vor der Infection
	Pariser	„	„	10	3	30·0	3.—5.	$3^4/_7$	2	0	2.—4.	3	ca. $^1/_2$ „	
	Berner	intrap.	„	10	4	40·0	2.—10.	$6^1/_2$	2	0	2.	2	$4^1/_2$ „	
2	Indisches	„	„	6	0	0·0	2.—4.	$2^1/_2$	2	0	2.	2	$^1/_2$ „	gleichzeitig
	Pariser	„	„	10	1	10·0	2.—14.	$7^2/_7$	2	0	2.	2	„ $5^1/_4$ „	
	Berner	„	„	10	5	50·0	4.—10.	6	2	0	2.	2	4 „	
3	Indisches	„	„	6	0	0·0	2.—6.	$4^5/_6$	2	0	1.—2.	$1^1/_2$	„ $3^1/_2$ „	2 Std. nach d. Inf.
	Pariser	„	„	20	6	30·0	2.—12.	$5^{10}/_{14}$	4	1	2.—8.	$4^1/_4$	„ $1^1/_2$ „	6 Stunden nach der Infection
	Berner	„	„	20	5	25·0	2.—11.	$5^{12}/_{15}$	4	0	2.—10.	$4^3/_4$	„ 1 „	
4	Indisches	„	„	10	0	0·0	1.—2.	2	2	0	2.	2	—	18 Stunden nach der Infection
	Pariser	„	„	10	1	10·0	2.—6.	$3^4/_7$	2	0	4.—6.	5	—	
	Berner	„	„	10	1	10·0	2.—10.	$3^1/_8$	2	0	2.	2	$1^1/_2$ Tag	

Zusammenfassend kann demnach über den Werth der drei Serumpräparate gesagt werden, dass sie sämmtlich bei Ratten und Mäusen eine specifische günstige Wirkung auf die experimentelle, zwar langsam verlaufende, aber doch ohne Serumverabreichung bei 97 Procent der Versuchsthiere tödtliche Infection mit Pestbacillen ausübten. Allerdings war diese Wirkung bei dem Indischen Präparat so gering, dass man es zur Anwendung beim pestkranken Menschen nicht zulassen sollte. Bei Mäusen hat dieses Serum überhaupt, abgesehen von einer geringfügigen Lebensverlängerung, keine Wirksamkeit entfaltet.

Das Pariser und Berner Pestserum unterscheiden sich nicht nur durch die Wirksamkeit procentual in allen Versuchen, wobei das Berner Serum dem Pariser sich überlegen zeigt, sondern auch durch die Art der Wirkung insofern, als häufig auch die mit hohen Dosen der Pariser Präparate injicirten Thiere starben und zwar früher, als die mit kleineren Dosen behandelten.[1] Ob es sich hier um eine sogenannte Zonenwirkung handelt, d. h. nur bei bestimmten Serumdosen entfaltet das Serum überhaupt eine Wirksamkeit, oder ob toxische Effekte der hohen Serumdosen (Pesttoxine) eine Rolle dabei spielen, lassen wir dahingestellt.

Im Uebrigen wohnt beiden letzteren Präparaten immer eine erhebliche Schutzwirkung, wie auch eine lebensrettende Wirkung inne, wenn die Seruminjection nach erfolgter Infection vorgenommen wird. Wir kennen ausser dem specifischen Pestserum kein Mittel, wodurch wir die tödtliche Infection der Versuchsthiere aufhalten könnten. Das ist eine vom biologisch-wissenschaftlichen Standpunkte sehr wichtige und interessante Thatsache. Als eine eigentliche Heilwirkung kann man die Wirkung des Serums trotzdem nicht bezeichnen; denn das Serum lässt, wie anderweitige Versuche gezeigt haben, fast stets im Stich, nicht nur im Thierversuch[2], wenn wahrnehmbar pestkranke Individuen (Thiere oder Menschen) der Serumbehandlung unterworfen werden. Auch da, wo das Serum nach der Infection lebensrettend wirkt, liegt eigentlich nur eine Schutzwirkung des Serums vor. Das baktericide Serum verhindert die Invasion der Pesterreger in die zur Zeit der Seruminjection noch nicht inficirten Gewebe des Organismus. Bei dem von uns gewählten Infectionsmodus und der Virulenz der Cultur sind die Bedingungen für eine derartige Rolle des Pestserums besonders günstig.

Als eine auffallende Thatsache, die bisher bei keinem anderen Serum beobachtet worden ist, muss es bezeichnet werden, dass zur Erzielung einer Schutzwirkung fast ebenso grosse Dosen gebraucht wurden, wie zur Erzielung einer Wirkung bei Injection des Serums nach der Infection. Bei allen anderen Serumarten braucht man zur Erzielung der gleichen

[1] Vgl. Tabelle Nr. 27, 31, 32, 33. [2] Vgl. Tabelle Nr. 47 und 48.



Wirkung, nämlich die Versuchsthiere am Leben zu erhalten, am wenigsten Serum, wenn das letztere vor oder gleichzeitig mit der Infection gegeben wird, während nach der Infection die vielfachen Mengen der schützenden Dosis des Serums, um gleiche Wirkungen zu haben, gebraucht werden. Eine genügende Erklärung dafür, wie auch für den Umstand, dass selbst die Schutzwirkung des Serums so häufig im Stich lässt, haben wir noch nicht gefunden. Ein Mangel an Complementen bei den Thieren kann es deshalb nicht sein, weil Zusatz von ganz frisch gewonnenem normalen Serum an den Ergebnissen nichts änderte.

Trotzdem Schlüsse aus den Ergebnissen der Versuche mit Serum an Thieren auf die Effecte bei Verwendung des Pestserums am kranken Menschen, wie gesagt, nur mit Reserve und bedingt zulässig sind, würde es doch rationell sein, nur das Berner oder Pariser Serum zur Behandlung pestkranker Menschen zu empfehlen. Nur einwandsfreie Versuchsreihen (z. B. nach der „alternative Method") in Pesthospitälern können diese Frage nach dem Heilwerth des Pestserums in der menschlichen Therapie endgültig entscheiden.

Von Wichtigkeit, gerade auch in dieser Beziehung, scheinen uns noch Beobachtungen zu sein, die sich auf die Wirkung des Serums bei Mischinfection beziehen. Bei den zahlreichen Versuchen ereignete es sich verschiedentlich, dass die zur Infection der Thiere benutzte Aufschwemmung ausser den Pestbacillen noch Streptokokken, welche der mikroskopischen Untersuchung entgingen, enthielt. Aus der Zahl derjenigen Versuchsreihen, die zur vergleichenden Werthbemessung des Pestserums dienten, mussten diese Versuche natürlich ausgeschaltet werden. Aber dies unbeabsichtigte Eintreten einer Mischinfection war nun nicht ohne Interesse, weil bei allen denjenigen Thieren das Serum völlig versagte, wo neben den Pestbacillen Streptokokken mit in die Stichwunde gelangt waren. Bitter hatte zuerst experimentell nachgewiesen, wie in einem Gemisch von Pestbakterien und Streptokokken selbst dann die letzteren sich neben den Pestbacillen behaupten und in das Blut der Menschen oder Versuchsthiere als Septicaemieerreger in grösserer Menge als die Pestbacillen eindringen, wenn sie selbst in 100 Mal geringerer Menge in dem Ausgangsmaterial vorhanden waren, als die Pestbacillen. Wie aus den beigegebenen Tabellen ersichtlich ist, vermochten die gleichen Serumproben (Berner und Pariser Serum), die bei einer Pestinfection ca. 75·7 bezw. 60 Proc. der Thiere am Leben erhalten hatten, nicht eine einzige von 38 Ratten, bei denen Pestbacillen und Streptokokken zusammen gewirkt hatten, am Leben zu erhalten. Auch die Schutzwirkung des 24 Stunden vor der Infection verabfolgten Serums blieb völlig aus; ebenso wenig trat die Verzögerung des Todes, welche sonst stets bei den mit Serum behandelten Thieren eintritt, deutlich zu Tage.



Uebersichtstabelle der Serumversuche bei Mischinfectionen (bei Ratten).

Ergänzungstabelle 6 bis 9.

Tabelle	Serum	Anzahl der Thiere	Erfolg		In Proc. leben	Controlen		In Proc. leben
			leben	†		leben	†	
6	Indisches Ser.	8	0	8	0	0	2	0
7	Frz. Serum	10	0	10	0	0	2	0
8	Berner Serum	10	0	10	0	0	2	0
9	„	10	0	10	0	0	2	0
	Summe	38	0	38	0	0	8	0

Versuch mit Indischem Serum bei Ratten am 16. V. 02.
Serum 18 nach der Infection. Tab. 6.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infect.-Wassers	Dosis des Serums u. Applic.-Weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, Lungensaft	1·5 ccm intrap.	†	3
2	„	„	„ „	†	3
3	„	„	1·0 ccm „	†	3
4	„	„	„ „	†	3
5	„	„	0·5 ccm „	†	3
6	„	„	„ „	†	2
7	„	„	0·2 ccm „	†	3
8	„	„	„ „	†	3
9	„	„	Controlen	†	3
10	„	„	„	†	2

Versuch mit franz. Serum an Ratten am 1. III. 02.
Serum 18 Stunden nach der Infection. Tab. 7.

1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, Milz-bouillonaufschw.	2·0 ccm intrap.	todtgebissen	
2	„	„	„ „	†	2
3	„	„	1·5 ccm „	†	3
4	„	„	„ „	†	2
5	„	„	1·0 ccm „	†	3
6	„	„	„ „	†	2
7	„	„	0·5 ccm „	†	3
8	„	„	„ „	†	3
9	„	„	0·2 ccm „	†	3
10	„	„	„ „	†	3
11	„	„	Controlen	†	3
12	„	„	„	†	3

Versuch mit Berner Serum an Ratten am 19. III. 02.
Serum 18 Stunden nach der Infection. Tab. 8.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	†	3
2	„	„	„ „	†	2
3	„	„	1·5 ccm „	†	3
4	„	„	„ „	†	2
5	„	„	1·0 ccm „	†	3
6	„	„	„ „	†	4
7	„	„	0·5 ccm „	†	3
8	„	„	„ „	†	5
9	„	„	0·2 ccm „	†	7
10	„	„	„ „	†	5
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	4

Versuch mit Berner Serum an Ratten am 20. III. 02.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 9.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm subcut.	†	3
2	„	„	„ „	†	3
3	„	„	1·5 ccm „	†	4
4	„	„	„ „	†	3
5	„	„	1·0 ccm „	†	2
6	„	„	„ „	†	3
7	„	„	0·5 ccm „	†	4
8	„	„	„ „	†	3
9	„	„	0·2 ccm „	†	3
10	„	„	„ „	†	3
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2

Bei der menschlichen Pesterkrankung kommen, wie zuerst Kitasato fand, und nach ihm zahlreiche Untersucher, u. A. Wyssokowitsch, Yersin, Pfeiffer, Bitter, Albrecht, Ghon, Sticker, bestätigten, sehr häufig Misch- oder Secundär-Infectionen mit Streptokokken vor. Streptokokken sind neben Pestbacillen häufig im Blute Pestkranker mikroskopisch und culturell nachgewiesen worden.

Es ist nach den mitgetheilten Thierversuchen nicht ausgeschlossen, dass bei vielen menschlichen Pesterkrankungen, in denen eine günstige Wirksamkeit des Pestserums nicht zu Tage tritt, die Mischinfection mit Streptokokken die Ursache für den Misserfolg der Serumbehandlung ist.



A. Uebersichtstabelle aller Versuche mit Indischem Serum
(zu Tabelle Ia, Ib u. Ic und Ergänzungstabellen 10 bis 25).

Tabelle Nr.	Thierart	Anzahl der Thiere	Erfolg		Erfolg in Proc.		Controlen		Controlen in Proc.	
			leben	†	leben	†	leben	†	leben	†
Ia	Ratten	36	12	24	33·3	66·7	1	13	7·1	92·9
Ib	Mäuse	26	0	26	0·0	100·0	0	8	0·0	100·0
	Summe	62	12	50	20·0	80·0	1	21	4·5	95·5
Ferner: Ic	Meerschw.	23	4	19	17·4	82·6	0	8	0·0	100·0

Tabelle Ia.
Versuche an Ratten mit Indischem Serum.
Ergänzungstabelle 10 bis 16.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis und Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg		Controlen	
				leben	†	leben	†
10	6	Hohlnadel Mba.	fallende Dosen 2·0—0·5 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	2	2	0	2
11	6	„	fallende Dosen 0·3—0·1 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	2	4	0	2
12	4	„	fallende Dosen 0·5—0·2 ccm 1/2 St. n. d. Inf. intrap.	2	2	0	2
13	4	„	fallende Dosen 1·5—1·0 ccm 2 Std. n. d. Inf. intrap.	2	2	0	2
14	6	„	fallende Dosen 1·0—0·1 ccm 5 Std. n. d. Inf. intrap.	2	4	1	1
15	4	„	fallende Dosen 1·5—1·0 ccm 18 Std. n. d. Inf. intrap.	2	2	0	2
16	6	„	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 18 Std. n. d. Inf. intrap.	0	6	0	2
Summe	36	—	—	12 33·3%	24 66·7%	1 7·1%	13 92·9%



Versuch mit Indischem Serum an Ratten am 3. II. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 10.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	nach wieviel Tagen
1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw.	2·0 ccm subcut.	lebt	
2	"	"	" "	lebt	
3	"	"	1·0 " "	†	13
4	"	"	" "	†	6
5	"	"	0·5 " "	†	10
6	"	"	" "	†	9
7	"	"	Controlen	†	6
8	"	"	"	†	3

Am 7. II. 02. Serum 24 Stunden vor der Infection.
Tab. 11.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·3 ccm subcut.	lebt	
2	"	"	" "	†	6
3	"	"	0·2 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	5
5	"	"	0·1 " "	†	5
6	"	"	" "	†	5
7	"	"	Controlen	†	4
8	"	"	"	†	6

Am 5. II. 02. Serum $^1/_2$ Stunde nach der Infection.
Tab. 12.

1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	6
3	"	"	0·2 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	4
5	"	"	Controlen	†	2
6	"	"	"	†	2

Am 3. II 02. Serum 2 Stunden nach der Infection.
Tab. 13.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	1·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	7
3	"	"	1·0 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	3
5	"	"	Controlen	†	2
6	"	"	"	†	2

Versuch mit Indischem Serum an Ratten am 5. II. 02. Virulente Cultur.
Serum 5 Stunden nach der Infection. Tab. 14.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applic.-Weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	1·0 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	†	9
3	„	„	0·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	7
5	„	„	0·1 „ „	†	9
6	„	„	„ „	†	9
7	„	„	Controlen	lebt	
8	„	„	„	†	3
	Am 6. II. 02.	Serum 18 Stunden nach der Infection.			Tab. 15.
1	Schwanzw.	Hohln., Milzsaft	1·5 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	†	3
3	„	„	1·0 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	6
5	„	„	Controlen	†	2
6	„	„	„	†	3
	Am 23. V. 02.	Serum 18 Stunden nach der Infection.			Tab. 16.
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	†	3
2	„	„	„ „	†	2
3	„	„	0·5 „ „	†	4
4	„	„	„ „	†	3
5	„	„	0·2 „ „	†	2
6	„	„	„ „	†	2
7	„	„	Controlen	†	2
8	„	„	„	†	3

Tabelle Ib. Versuche an Mäusen mit Indischem Serum.
Zu Ergänzungstabelle 17 bis 20.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis und Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg		Controlen	
				leben	†	leben	†
17	4	Hohlnadel Mba.	fallende Dosen 0·5—0·2 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	0	4	0	2
18	6	„	0·5—0·1 ccm gleichzeitig intrap.	0	6	0	2
19	6	„	0·5—0·1 ccm 2 Std. n. d. Inf. intrap.	0	6	0	2
20	10	„	0·5—0·1 ccm 18 Std. n. d. Inf. intrap.	0	10	0	2
Summe	26	—	—	0 0%	26 100%	0 0%	8 100%



Versuch mit Indischem Serum an Mäusen am 4.II. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 17.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw.	0·5 ccm subcut.	†	6
2	"	"	" "	†	7
3	"	"	0·2 " "	†	4
4	"	"	" "	†	7
5	"	"	Controlen	†	2
6	"	"	"	†	8

(2. Sendung.) Am 9. V. 02. Serum gleichzeitig mit der Infection.
Tab. 18.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	2
2	"	"	" "	†	4
3	"	"	0·2 " "	†	2
4	"	"	" "	†	3
5	"	"	0·1 " "	†	2
6	"	"	" "	†	2
7	"	"	Controlen	†	2
8	"	"	"	†	2

Am 4. II. 02. Serum 2 Stunden nach der Infection.
Tab. 19.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	6
2	"	"	" "	†	6
3	"	"	0·2 " "	†	2
4	"	"	" "	†	7
5	"	"	0·1 " "	†	4
6	"	"	" "	†	4
7	"	"	Controlen	†	1
8	"	"	"	†	2

(2. Sendung.) Am 13. V. 02. Serum 18 Stunden nach der Infection.
Tab. 20.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	2
2	"	"	" "	†	2
3	"	"	0·4 " "	†	2
4	"	"	" "	†	2
5	"	"	0·3 " "	†	1 (6 St. p. Ser. inj.)
6	"	"	" "	†	2
7	"	"	0·2 " "	†	2
8	"	"	" "	†	2
9	"	"	0·1 " "	†	2
10	"	"	" "	†	2
11	"	"	Controlen	†	2
12	"	"	"	†	2



Tabelle Ic.

Versuche an Meerschweinchen mit Indischem Serum.

Zu Ergänzungstabelle 21 bis 25.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis u. Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg		Controlen	
				leben	†	leben	†
21	8	1/4 Oese Pestcultur subcutan	fallende Dosen 3·0—0·5 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	4	4	0	2
22	3	Lungensaft auf rasirte Bauchhaut	1·0 ccm 1 Std. v. d. Inf. subcutan	0	3	—	—
23	2	0·2 ccm Mba. subcutan	2·0 ccm (a. S.) gleichzeitig subcutan	0	2	0	2
24	4	1/4 Oese Pestcultur subcutan	1·0—0·5 ccm 1 Std. n. d. Inf. intrap.	0	4	0	2
25	6	1/4 Oese Pestcultur intrap.	1·5—0·5 ccm intrap. nach 18 Std.	0	6	0	2
Summe	23	—	—	4	19	0	8
				17·4 %	82·6 %	0	100 %

Versuch mit Indischem Serum an Meerschweinchen am 7. II. 02.

Virulente Cultur. Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 21.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	subcutan	1/4 Oese 48 Std. Pestagarcultur	3·0 ccm subcut.	† ohne inficirt zu sein	am Tage der Injection †
2	"	"	" "	lebt	
3	"	"	2·0 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	17
5	"	"	1·0 " "	lebt	
6	"	"	" "	†	22
7	"	"	0·5 " "	lebt	
8	"	"	" "	†	5
9	"	"	Controlen	†	4
10	"	"	"	†	5

Am 10. II. 02. Serum 1 Stunde vor der Infection.

Tab. 22.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	auf rasirte Bauchhaut	Lungensaft	1·0 ccm subcut.	†	9
2	"	"	" "	†	10
3	"	"	" "	†	12

Am 13. II. bei allen durch Punktion des Bubo Pestbacillen nachgewiesen.



Versuch mit Indischem Serum an Meerschweinchen am 4. II. 02.
Virulente Cultur. Serum gleichzeitig mit der Infection. Tab. 23.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Auf der einen Körperseite subcutan	0·2 ccm Pestmilz-saft	Auf der unteren Körperseite subcutan 2·0 ccm Serum	†	7
2	„	„	„	†	5
3	„	„	Controlen	†	4
4	„	„	„	†	5

Am 8. II. 02. Serum 1 Stunde nach der Infection.

Tab. 24.

1	subcutan	1/4 Oese 24 Std. Pestagarcultur	1·0 ccm intrap.	†	3
2	„	„	„ „	†	3
3	„	„	0·5 „ „	†	4
4	„	„	„ „	†	5
5	„	„	Controlen	†	3
6	„	„	„	†	3

Am 6. II. 02. Serum 5 Stunden nach der Infection.

Tab. 25.

1	intraperi-toneal	1/4 Oese Pest-agarcultur	1·5 ccm intrap.	†	4
2	„	„	„ „	†	2
3	„	„	1·0 „ „	†	2
4	„	„	„ „	†	3
5	„	„	0·5 „ „	†	2
6	„	„	„ „	†	4
7	„	„	Controlen	†	2
8	„	„	„	†	2

B. Uebersichtstabelle aller Versuche mit franz. Serum

(zu Tabelle IIa und IIb und Ergänzungstabellen 26 bis 34).

Tabelle Nr.	Thierart	Anzahl der Thiere	Erfolg		Erfolg in Proc.		Controlen		Controlen in Proc.	
			leben	†	leben	†	leben	†	leben	†
IIa	Ratten	40	24	16	60·0	40·0	0	8	0·0	100·0
IIb	Mäuse	50	11	39	22·0	78·0	1	9	10·0	90·0
	Summe	90	35	55	39·0	61·0	1	17	5·6	94·4

Tabelle IIa. Versuche an Ratten mit franz. Serum.
Ergänzungstabelle 26 bis 29.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis u. Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg Serumthiere		Controlthiere	
				leben	†	leben	†
26	10	Hohlnadel, Schwanzw.	fallende Dosis 2·0—0·2 ccm 24 Std. vor Inf. subcutan	6	4	0	2
27	10	"	fallende Dosis 2·0—0·2 ccm gleichzeitig	8	2	0	2
28	10	"	2·0—0·2 ccm 6 Std. nach Inf.	6	4	0	2
29	10	"	18 Std. n. Inf.	4	6	0	2
Summe	40	—	—	24 60 %	16 40 %	0 0	8 100 %

Versuch mit franz. Serum an Ratten am 23. II. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 26.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm subcut.	lebt	
2	"	"	" "	†	12
3	"	"	1·5 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	10
5	"	"	1·0 " "	lebt	
6	"	"	" "	†	12
7	"	"	0·5 " "	lebt	
8	"	"	" "	†	8
9	"	"	0·2 " "	lebt	
10	"	"	" "	lebt	
11	"	"	Controlen	†	3
12	"	"	"	†	4
	Am 26. II. 02.	Serum gleichzeitig mit der Infection.			Tab. 27.
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	lebt	
3	"	"	1·5 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	3
5	"	"	1·0 " "	lebt	
6	"	"	" "	lebt	
7	"	"	0·5 " "	lebt	
8	"	"	" "	lebt	
9	"	"	0·2 " "	lebt	
10	"	"	" "	†	9
11	"	"	Controlen	†	4
12	"	"	"	†	3

Versuch mit franz. Serum an Ratten am 27. II. 02. Virulente Cultur. Serum 6 Stunden nach der Infection. Tab. 28.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel, Mba.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	8
3	"	"	1·5 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	4
5	"	"	1·0 " "	lebt	
6	"	"	" "	lebt	
7	"	"	0·5 " "	lebt	
8	"	"	" "	†	7
9	"	"	0·2 " "	lebt	
10	"	"	" "	†	6
11	"	"	Controlen	†	4
12	"	"	"	†	4

Am 23. V. 02. Serum 18 Stunden nach der Infection. Tab. 29.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	7
3	"	"	1·5 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	4
5	"	"	1·0 " "	†	10
6	"	"	" "	†	7
7	"	"	0·5 " "	lebt	
8	"	"	" "	†	8
9	"	"	0·2 " "	lebt	
10	"	"	" "	†	3
11	"	"	Controlen	†	2
12	"	"	"	†	3

Tabelle IIb. Versuche an Mäusen mit franz. Serum.

Ergänzungstabelle 30 bis 34.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis u. Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg		Controlen	
				leben	†	leben	†
30	10	Hohlnadel Mba.	fallende Dosen 0·5—0·1 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	3	7	0	2
31	10	"	wie Nr. 30 gleichz. intrap.	1	9	0	2
32	10	"	wie Nr. 30 6 Std. n. d. Inf. intrap.	3	7	1	1
33	10	"	wie Nr. 30 6 Std. n. d. Inf. intrap.	3	7	0	2
34	10	"	wie Nr. 30 18 Std. n. d. Inf. intrap.	1	9	0	2
Summe	50	—	—	11 22 %	39 78 %	1 10 %	9 90 %

Versuch mit franz. Serum an Mäusen am 27.II. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 30.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, Milz-bouillonaufschw.	0·5 ccm subcut.	†	3
2	„	„	„ „	†	4
3	„	„	0·4 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	3
5	„	„	0·3 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	4
7	„	„	0.2 „ „	†	5
8	„	„	„ „	†	3
9	„	„	0·1 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	†	3
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	4

Am 24.II.02. Serum gleichzeitig mit der Infection.

Tab. 31.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	2
2	„	„	„ „	†	4
3	„	„	0·4 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	14
5	„	„	0·3 „ „	†	8
6	„	„	„ „	†	3
7	„	„	0·2 „ „	†	3
8	„	„	„ „	†	5
9	„	„	0·1 „ „	†	12
10	„	„	„ „	†	12
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2

Am 6.III. 02. Serum 6 Stunden nach der Infection.

Tab. 32.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	5
2	„	„	„ „	†	3
3	„	„	0·4 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	11
5	„	„	0·3 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	6
7	„	„	0·2 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	2
9	„	„	0·1 „ „	†	4
10	„	„	„ „	†	5
11	„	„	Controlen	†	8
12	„	„	„	lebt	

Versuche mit franz. Serum an Mäusen am 18.IV. 02. Virulente Cultur. Serum 6 Stunden nach der Infection. Tab. 33.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, Milz-bouillonaufschw.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	5
3	"	"	0·4 " "	lebt	
4	"	"	" "	†	4
5	"	"	0·3 " "	lebt	
6	"	"	" "	†	12
7	"	"	0·2 " "	†	11
8	"	"	" "	†	5
9	"	"	0·1 " "	†	3
10	"	"	" "	†	4
11	"	"	Controlen	†	2
12	"	"	"	†	3

Am 26.II. 02. Serum 18 Stunden nach der Infection.

Tab. 34.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	5
2	"	"	" "	†	6
3	"	"	0·4 " "	†	2
4	"	"	" "	†	2
5	"	"	0·3 " "	lebt	
6	"	"	" "	†	2
7	"	"	0·2 " "	†	3
8	"	"	" "	†	3
9	"	"	0·1 " "	†	4
10	"	"	" "	†	4
11	"	"	Controlen	†	4
12	"	"	"	†	6

C. Uebersichtstabelle aller Versuche mit Berner Serum

(zu Tabelle IIIa u. IIIb und Ergänzungstabellen 35 bis 45).

Tabelle Nr.	Thierart	Anzahl der Thiere	Erfolg leben	Erfolg †	Erfolg in Proc. leben	Erfolg in Proc. †	Controlen leben	Controlen †	Controlen in Proc. leben	Controlen in Proc. †
IIIa	Ratten	70	53	17	75·7	24·3	0	14	0	100
IIIb	Mäuse	50	15	35	30·0	70·0	0	10	0	100
	Summe	120	68	52	57·0	43·0	0	24	0	100



Tabelle IIIa. Versuche an Ratten mit Berner Serum.
Zu Ergänzungstabelle 35 bis 41.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis u. Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg Serumthiere leben	Erfolg Serumthiere †	Controlthiere leben	Controlthiere †
35	10	Hohlnadel, Schwanzw. Mba.	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 24 Std. v. d. Inf. subcutan	6	4	0	2
36	10	„	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 24 Std. v. d. Inf. intrap.	7	3	0	2
37	10	„	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 24 Std. v. d. Inf. gleichz. intrap.	9	1	0	2
38	10	„	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 6 Std. n. d. Inf. intrap.	9	1	0	2
39	10	Agarcultur	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 6 Std. n. d. Inf. intrap.	9	1	0	2
40	10	Mba.	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 18 Std. n. d. Inf. intrap.	7	3	0	2
41	10	„	fallende Dosen 2·0—0·2 ccm 18 Std. n. d. Inf. intrap.	6	4	0	2
Summe	70	—	—	53 75·7%	17 24·3%	0 0	14 100%

Versuch mit Berner Serum an Ratten am 23. IV. 02. Virulente Cultur. Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 35.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm subcut.	lebt	
2	„	„	„ „	†	8
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	5
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	5
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	2
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	lebt	
11	„	„	Controlen	†	4
12	„	„	„	†	3

Versuch mit Berner Serum an Ratten am 4. IV. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 36.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, Milz-bouillonaufschw.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	6
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	8
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	lebt	
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	†	7
11	„	„	Controlen	†	4
12	„	„	„	†	4

Am 3. IV. 02. Serum gleichzeitig mit der Infection.

Tab. 37.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	lebt	
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	lebt	
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	lebt	
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	†	6
11	„	„	Controlen	†	3
12	„	„	„	†	4

Am 17. IV. 02. Serum 6 Stunden nach der Infection.

Tab. 38.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	lebt	
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	lebt	
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	5
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	lebt	
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2



Versuch mit Berner Serum an Ratten am 11.IV. 02.
Mittel virulente Cultur (1 Oese Pestcultur 24 Stunden in 2^{ccm} Bouillon).
Serum 6 Stunden nach der Infection. Tab. 39.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel von obiger Aufschw.	$2 \cdot 0^{ccm}$ intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	lebt	
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	14
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	lebt	
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	lebt	
11	„	„	Controlen	†	3
12	„	„	„	†	6

Am 5.IV. 02. Serum 18 Stunden nach der Infection. Tab. 40.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	$2 \cdot 0^{ccm}$ intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	lebt	
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	lebt	
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	6
9	„	„	0·2 „ „	†	6
10	„	„	„ „	†	6
11	„	„	Controlen	†	4
12	„	„	„	†	3

Am 17.IV. 02. Virulente Cultur. Serum 18 Stunden nach der Infection.
Tab. 41.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	$2 \cdot 0^{ccm}$ intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	lebt	
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	6
5	„	„	1·0 „ „	lebt	
6	„	„	„ „	†	7
7	„	„	0·5 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	5
9	„	„	0·2 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	†	5
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2



Tabelle IIIb. Versuche an Mäusen mit Berner Serum.
Ergänzungstabelle 41 bis 45.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Infection (Dosis u. Infectionsweise)	Serum (Dosis, Zeit u. Application)	Erfolg Serumthiere leben	Erfolg Serumthiere †	Controlthiere leben	Controlthiere †
41	10	Hohlnadel, Schwanzwurzel, virul. Cultur	fallende Dosen 0·5—0·1 ccm intrap. 24 Std. v. d. Inf.	4	6	0	2
42	10	„	gleichzeitig Serum wie bei bei Nr. 41	5	5	0	2
43	10	„ (Agarcultur)	fallende Dosen intrap. 6 Std. n. d. Inf.	4	6	0	2
44	10	Hohlnadel, Schwanzw. virul. Cultur	fallende Dosen intrap. 6 Std. n. d. Inf.	1	9	0	2
45	10	„	fallende Dosen intrap. 18 Std. n. d. Inf.	1	9	0	2
Summe	50	—	—	15	35	0	10
				30%	70%	—	100%

Versuch mit Berner Serum an Mäusen am 4.IV. 02. Virulente Cultur.
Serum 24 Stunden vor der Infection. Tab. 41.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	„	„	„ „	†	7
3	„	„	0·4 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	10
5	„	„	0·3 „ „	†	6
6	„	„	„ „	†	5
7	„	„	0·2 „ „	lebt	
8	„	„	„ „	†	9
9	„	„	0·1 „ „	lebt	
10	„	„	„ „	†	2
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2



Versuch mit Berner Serum an Mäusen am 3. IV. 02. Virulente Cultur.
Serum gleichzeitig mit der Infection. Tab. 42.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	lebt	
3	"	"	0·4 " "	lebt	
4	"	"	" "	lebt	
5	"	"	0·3 " "	lebt	
6	"	"	" "	†	10
7	"	"	0·2 " "	†	4
8	"	"	" "	†	4
9	"	"	0·1 " "	†	7
10	"	"	" "	†	5
11	"	"	Controlen	†	2
12	"	"	"	†	2

Am 11. IV. 02. Mittel virulente Cultur (wie Tab. 39).
Serum 6 Stunden nach der Infection. Tab. 43.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, von obiger Aufschw.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	lebt	
3	"	"	0·4 " "	lebt	
4	"	"	" "	lebt	
5	"	"	0·3 " "	†	6
6	"	"	" "	†	3
7	"	"	0·2 " "	†	8
8	"	"	" "	†	8
9	"	"	0·1 " "	†	11
10	"	"	" "	†	7
11	"	"	Controlen	†	4
12	"	"	"	†	10

Versuch mit Berner Serum an Mäusen am 18. IV. 02. Virulente Cultur.
Serum 6 Stunden nach der Infection. Tab. 44.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	lebt	
2	"	"	" "	†	4
3	"	"	0·4 " "	†	6
4	"	"	" "	†	2
5	"	"	0·3 " "	†	3
6	"	"	" "	†	3
7	"	"	0·2 " "	†	9
8	"	"	" "	†	3
9	"	"	0·1 " "	†	4
10	"	"	" "	†	10
11	"	"	Controlen	†	2
12	"	"	"	†	3

Versuch mit Berner Serum an Mäusen am 2.IV. 02. Virulente Cultur. Serum 18 Stunden nach der Infection. Tab. 45.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	0·5 ccm intrap.	†	2
2	„	„	„ „	†	4
3	„	„	0·4 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	2
5	„	„	0·3 „ „	†	3
6	„	„	„ „	†	1
7	„	„	0·2 „ „	†	2
8	„	„	„ „	†	10
9	„	„	0·1 „ „	†	2
10	„	„	„ „	†	3
11	„	„	Controlen	†	2
12	„	„	„	†	2

D. Uebersichtstabelle aller Controlversuche an Ratten u. Mäusen

(zu Tabelle Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb und Erg.-Tab. 46).

Tabelle Nr.	Versuch mit Serum	Thiere Anzahl	Thiere Art	Davon leben	Davon †	In Procenten leben	In Procenten †
Ia	Lustig	14	Ratten	1	13	7·1	92·9
Ib	„	8	Mäuse	0	8	0	100·0
IIa	Franz. Serum	8	Ratten	0	8	0	100·0
IIb	„	10	Mäuse	1	9	10·0	90·0
IIIa	Tavel	14	Ratten	0	14	0	100·0
IIIb	„	10	Mäuse	0	10	0	100·0
Erg.-Tab. 46	—	4	Ratten	0	4	0	100·0
	Summe	40	Ratten	1	39	2·5	97·5
		28	Mäuse	1	27	3·5	96·5
	Insgesammt	68	—	2	66	ca. 3·0	ca. 97·0

Controlversuch mit Schwanzwurzelimpfung an Ratten am 13.II. 02. Mittel virulente Cultur. Tab. 46.

Lfde. Nr.	Infections-weise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applications-weise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanz-wurzel	Hohlnadel, 48 Std. Agarcultur	—	†	4
2	„	„	—	†	5
3	„	„	—	†	5
4	„	„	—	†	16



Uebersichtstabelle E.[1]

Versuche mit Berner und Pariser Serum an Ratten (dazu Tab. Nr. 47 u. 48). Serum 30 Stunden nach der Infection.

Tabelle Nr.	Anzahl der Thiere	Dosis und Infectionsweise	Serum	Erfolg (Serumthiere)		Controlen	
				leben	†	leben	†
47	8	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw. Schwanzwurzel	Berner Serum	0	8	0	2
48	8	„	Pariser Serum	1	7	0	2

Versuch mit Berner Serum am 4. VI. 02. Virulente Cultur. Serum 30 Stunden nach der Infection. Tab. 47.

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Dosis des Serums u. Applicationsweise	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	Schwanzwurzel	Hohlnadel, Milzbouillonaufschw.	2·0 ccm intrap.	†	4
2	„	„	„ „	†	2
3	„	„	1·5 „ „	†	2
4	„	„	„ „	†	2
5	„	„	1·0 „ „	†	4
6	„	„	„ „	†	5
7	„	„	0·5 „ „	†	2
8	„	„	„ „	†	2
9	„	„	Controlen	†	2
10	„	„	„	†	3

Versuch mit franz. Serum an Ratten am 12. VI. 02. Virulente Cultur. Serum 30 Stunden nach der Infection. Tab. 48.

1	Schwanzw.	Hohlnadel Mba.	2·0 ccm intrap.	†	5
2	„	„	„ „	†	4
3	„	„	1·5 „ „	lebt	
4	„	„	„ „	†	2
5	„	„	1·0 „ „	†	3
6	„	„	„ „	†	2
7	„	„	0·5 „ „	†	2
8	„	„	„ „	†	2
9	„	„	Controlen	†	2
10	„	„	„	†	3

[1] Diese Versuche sind in der Berechnung nicht mit inbegriffen, da sie erst später ausgeführt wurden.



Nachtrag.

Als die vorliegenden Versuche und der Druck der Arbeit bereits abgeschlossen waren, ging während der Correctur uns von Prof. Alessandro Lustig, Florenz eine neue (3.) Sendung des nach seinen Angaben in Bombay hergestellten Serums zu. Ueber die in Bombay mit diesem Serum angestellten Versuche und deren Resultate schrieb Prof. Lustig: „Dieses Ihnen übersandte Serum wurde an Meerschweinchen ausprobirt. In Bombay wurden dazu kleine Mengen sehr virulenter Pestcultur benützt (von einer zwei Tage alten Agarcultur wurde eine Normalöse in 100^{ccm} steril. H_2O verrührt, davon wurden 4^{dg} einem Meerschweinchen von 400^{grm} Gewicht subcutan unter die Haut der Hüfte injicirt). Einige Stunden nach der Infection wurde das Serum in die Hüfte der anderen Extremität injicirt. Mit 6 bis 8^{dg} Serum rettet man ein Meerschweinchen von ungefähr 400^{grm} Gewicht, während das Controlthier der Infection unterliegt.“

Die von uns vorgenommene Serumprüfung, welche in der angegebenen Weise an Meerschweinchen mit einem Gewicht von 350 bis 360^{grm} ausgeführt wurde, ergab, dass eine Lebensrettung bei keinem Thiere gelang, dass dagegen eine geringe Lebensverlängerung bei allen Versuchsthieren festzustellen war. Die folgende Tabelle ergiebt das Nähere:

Lfde. Nr.	Infectionsweise	Dosis des Infectionsstoffes	Serum (Dosis u. Applicationsweise)	Erfolg	Nach wieviel Tagen
1	subcutan (rechte Hüfte)	$0 \cdot 4^{ccm}$ einer Aufschw. (1 Oese in 100^{ccm} physiol. NaCl-Lösung)	$0 \cdot 6^{ccm}$ subcut. (l. Hüfte)	†	14
2	„	„	„ „	†	13
3	„	„	„ „	†	10
4	„	„	$1 \cdot 2^{ccm}$ „	†	14
5	„	„	„ „	†	10
6	„	„	„ „	†	10
7	„	„	Controlen	†	9
8	„	„	„	†	7



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Versuche mit dem fahrbaren Trinkwasserbereiter von Rietschel und Henneberg.

Von

Stabsarzt Dr. **Schüder** und Prof. **Proskauer.**

Der Mittheilung unserer Versuche mit dem fahrbaren Trinkwasserbereiter von Rietschel & Henneberg, welcher die Wassersterilisation durch Erhitzen bewirken soll, schicken wir die uns von der Firma zur Verfügung gestellte Beschreibung des Apparates nebst Abbildungen voraus.

Vor zwei Jahren erhielt gelegentlich einer Ausschreibung des preussischen Kriegsministeriums auf Herstellung eines fahrbaren Apparates zur Bereitung von Trinkwasser aus Fluss-, Teich-, oder sonstigem inficirten oder verunreinigten Wasser die Firma Rietschel & Henneberg auf Grund der eingereichten Pläne den Auftrag, einen solchen Apparat zu bauen.

Die besonderen Eigenschaften des Apparates, welche als Bedingungen für seine Brauchbarkeit aufgestellt waren, seien im Nachfolgenden kurz angegeben.

Die Grösse des Apparates sollte so bemessen sein, dass er einem kriegsstarken Bataillon den nothwendigen Trinkwasserbedarf lieferte. Er sollte der marschirenden Truppe folgen können und ein Gewicht besitzen, welches den Transport durch 2 Pferde auf überhaupt fahrbaren Wegen zuliess. Die Bedienung sollte auch durch Nichtfachleute, also durch gewöhnliche Mannschaften, die aber zum Dienst am Apparat auszubilden wären, möglich sein.



Auf Grund eingehender Verhandlungen mit der Medicinalabtheilung des Kriegsministeriums wurden nun folgende Bedingungen festgesetzt:

1. Normale Lieferung an Trinkwasser 400 Liter pro Stunde.

2. Absolute Abtödtung aller für Wasser in Betracht kommenden pathogenen Keime.

3. Höchsttemperatur des gewonnenen Wassers 5° C. über der Temperatur des dem Apparat zugeführten Wassers (bei Entnahme von 400 Liter pro Stunde).

4. Reinigung des Wassers von darin enthaltenen erdigen oder dergleichen Beimischungen.

5. Die Möglichkeit, den Apparat vor Beginn der Bereitung des Trinkwassers in allen von diesem berührten Theilen zu sterilisiren.

6. Maximalgewicht des ganzen Apparates 1500 kg.

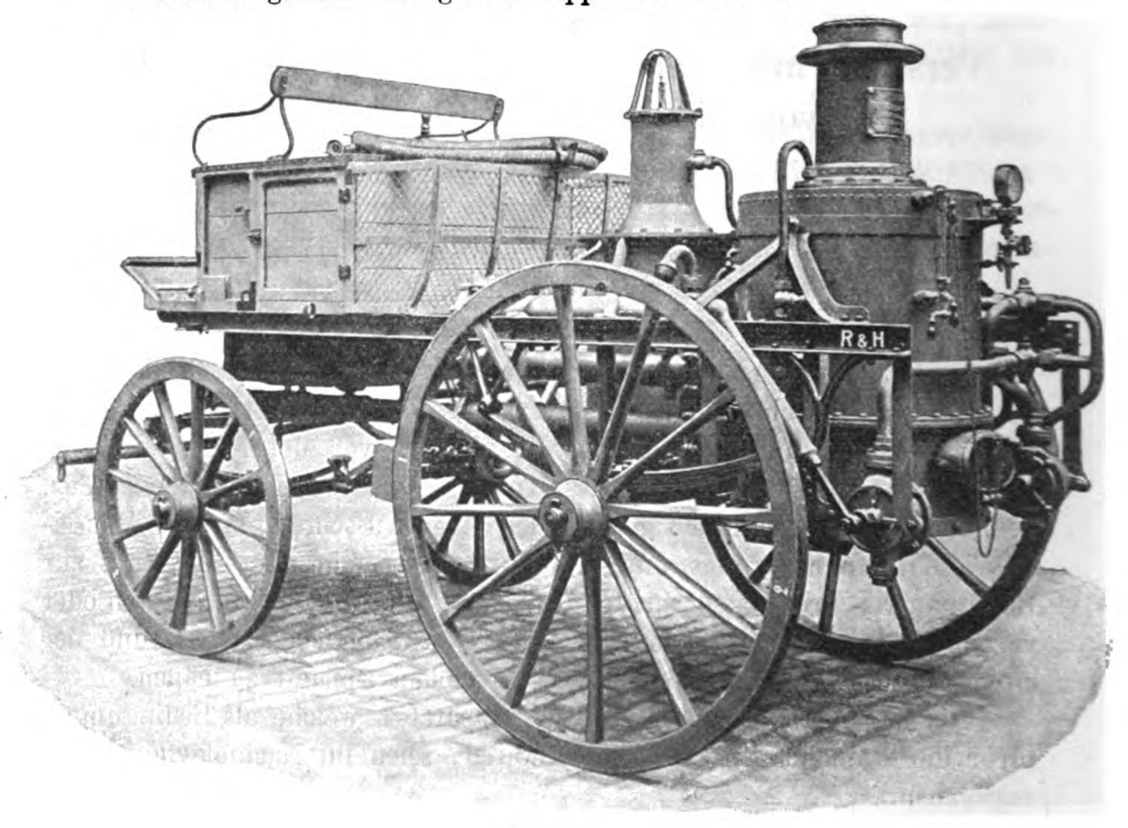


Fig. 1.

Es erübrigt sich wohl, an dieser Stelle auf die verschiedenen Methoden der Wassersterilisation einzugehen. Die Firma Rietschel & Henneberg wählte auf Grund langjähriger Erfahrungen das Verfahren der Sterilisation des Wassers durch Erhitzen auf eine Temperatur von 110° C., entsprechend einem Dampfdruck von 0·5 Atm. Ueberdruck.

Demgemäss wurde ein Apparat gebaut, welcher sich im Wesentlichen aus folgenden Theilen zusammensetzte:

1. einem Dampfkessel für 0·5 Atm. Ueberdruck zur Sterilisation des Wassers;

2. einem Kühler zum Wiederabkühlen des Wassers auf die oben verlangte Temperatur;

3. einem Filter, welcher mit entsprechenden Einrichtungen für Vermischen des Wassers mit Luft und Filtrirung der letzteren versehen war;

4. einem vierräderigen Wagengestell, auf welches obige Theile mit den nothwendigen Rohrleitungen fest eingebaut waren.

Der Kessel war ein stehender, mit senkrechten Feuerröhren versehener, welcher, wie alle mit dem zu bearbeitenden Wasser in Berührung kommenden Theile, aus innen verzinntem Kupfer bestand.

Der Kühler war ein Linsenkühler. Durch das Innere der über einander angeordneten Linsen strömte das zu kühlende Sterilwasser, während das von einer Handpumpe geförderte Kühlwasser die Aussenseite der Linsen nach dem Gegenstromprincip berührte.

Der Filter, durch welchen man dem Wasser einen Theil der ihm entzogenen Luft wieder zuzuführen hoffte, war ein cylindrisch vertical angeordneter Kessel, in welchen das sterile Wasser oben durch eine Brause eintrat und auf den im unteren Theil desselben angeordneten Knochenkohlefilter fiel. Auf diesem Wege absorbirte das Wasser die durch ein Ventil und ein Wasserfilter eingesaugte Luft und konnte sofort durch einen Zapfhahn zum Gebrauch fertig entnommen werden. Es stellte sich hierbei heraus, dass das Wasser durch diese Vorrichtung 75 Procent der ihm durch den Kochprocess entzogenen Luft wieder aufgenommen hatte. Ein Gefäss im unteren Theil des Filters ermöglichte eine Ansammlung von ca. 100 Liter fertigen Trinkwassers. Im Uebrigen war der ganze Apparat mit allen für den Dienst im Felde nöthigen Armaturen und Werkzeugen ausgerüstet.

Nach vielfachen eingehenden bakteriologischen Untersuchungen des Wassers, während welcher der Kessel noch mit einem Ueberhitzer im Zuge der Feuergase versehen wurde, erhielt man aus dem Apparat steriles Wasser. Auch die Kühlung, Filtrirung und Luftmischung entsprachen den von der Medicinalabtheilung gestellten Anforderungen. Die Versuche wurden im Auftrage des Kriegsministeriums durch Herrn Stabsarzt Dr. Bischoff ausgeführt. Die Sterilisirung des ganzen Apparates vor dem Gebrauch wurde dadurch erreicht, dass man aus dem Dampfraum des Kessels mit einer besonderen Leitung Dampf von 110° C. durch alle Rohre und Behälter, Ventile und Hähne strömen liess. Der Apparat ging, nachdem



durch militärische Fahrversuche die Brauchbarkeit auch nach dieser Seite hin erprobt war, in den Besitz des Kriegsministeriums über und diente u. a. bald darauf gelegentlich der Herbstmanöver 1901 im Lager von Spengawsken zur Bereitung von Trinkwasser für Se. Majestät den Kaiser.

Naturgemäss trug dieser erstgebaute fahrbare Trinkwasserbereiter vielfache Mängel an sich. So wurde das Maximalgewicht um Erhebliches überschritten. Ferner liessen die Einzelconstructionen und der Zusammenbau der einzelnen Apparate wesentliche Verbesserungen zu.

Die Firma construirte daher im Einverständniss mit der Medicinalabtheilung auf Grund der inzwischen gewonnenen, sehr werthvollen Erfahrungen einen neuen Apparat, der das Wasser für die nachstehend beschriebenen Untersuchungen geliefert hat. Die an dem früheren Apparat gewonnenen Resultate liessen es erwünscht erscheinen, die Bedingungen für einen fahrbaren Trinkwasserbereiter noch zu verschärfen. Vor allem musste unter allen Umständen das Gewicht des ganzen Apparates herabgesetzt werden und zugleich ein niedrigerer und compendiöser Zusammenbau erzielt werden. Auch musste die Sicherheit der Sterilisation erhöht werden. Für Kühlung und Filtration blieben die Bedingungen bestehen. Hingegen konnte die Leistung etwas herabgesetzt werden. Unter Berücksichtigung der gewonnenen Erfahrungen wurden folgende Bedingungen festgesetzt:

1. Normale Lieferung an Trinkwasser ca. 300 Liter pro Stunde.

2. Absolute Sterilisation des Wassers.

3. Höchstemperatur des gewonnenen Wassers 5° C. über der Eintrittstemperatur.

4. Reinigung des Wassers von erdigen oder dergleichen Beimischungen.

5. Vermischung des sterilen Wassers mit Luft.

6. Leicht zu bewerkstelligende Reinigung von Kesselstein und Schlamm.

7. Die Möglichkeit, vor Beginn der Trinkwasserbereitung alle mit diesem in Berührung kommenden Theile zu sterilisiren.

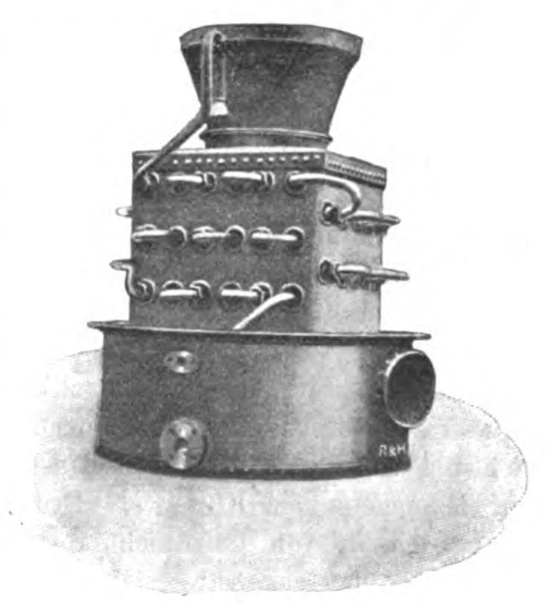
8. Maximalgewicht des Gefährtes ca. 1300 kg.

9. Construction des Wagengestelles nach Maassgabe der Vorschriften der preussischen Armee.

Bei der Construction des Kessels gelang es, eine Anordnung zu finden, welche eine absolut sichere Sterilisation des Wassers gewährleistet. Hierzu sei kurz Folgendes bemerkt:



In jedem Kochgefäss treten in Folge der Verschiedenheit der specifischen Gewichte des kalten und warmen Wassers mehr oder minder heftige Circulationsbewegungen im Wasser auf. Besonders heftig werden diese bei Kesseln, die zur Vermehrung der Heizfläche mit Heiz- oder Siederohren versehen sind. Stärker noch als die hierdurch hervorgerufenen Circulationsbewegungen sind die durch die Speisevorrichtungen bewirkten. Der Stoss, mit dem das kalte Wasser von der Pumpe in den Kessel gedrängt wird, vermag sehr wohl eine Strömung des kalten Wassers bis zur siedenden Oberfläche hervorzurufen, da das kalte und warme Wasser sich nicht unmittelbar mischt. Entnimmt man nun aus einem derartigen Sterilisationskessel, selbst nach längerem Kochen, Wasser von der heissesten Stelle, so läuft man stets Gefahr, hierbei auch Mengen von Wasser herauszunehmen, welche durch eine dieser Strömung an die Oberfläche kamen, zur Abtödtung der Keime aber noch nicht genügend erhitzt wurden. In Erkennung dieser Thatsache hatte man am alten Apparat durch Anbringung eines Ueberhitzers in den Feuergasen selbst ein Mittel gefunden, welches bei aufmerksamer Bedienung des Apparates diesem Uebelstande abhalf. Bei der Neuconstruction wurde jedoch ein anderer Weg eingeschlagen, da dieser Ueberhitzer nur ein technischer Nothbehelf war und für den Betrieb Schwierigkeiten bot. Man wählte zur Erhitzung des Wassers einen kupfernen stehenden Quersiederohrkessel. Der Unterschied von einem solchen gewöhnlicher Construction besteht darin, dass durch die beim Betrieb mit siedendem Wasser gefüllten und von den Feuergasen direct umspielten zahlreichen Siederohre eine Schlange von geringem Duchmesser gelegt ist. Diese Schlange stellt die Neuerung dar und in ihr vollzieht sich mit Sicherheit vollkommenste Sterilisation, denn in sie tritt jeder Tropfen schon mit 110° ein und muss sich in ihr mindestens eine Minute lang aufhalten, ehe er Schlange und Kessel verlassen kann.


Fig. 2.

Der Weg, den das Wasser durch den Kessel nimmt, ist etwa folgender:



Kalt tritt es unten ein und wird von der grossen Heizfläche des Kessels und von dem schon im Kessel befindlichen Wasser sehr schnell auf die dem Dampfdruck entsprechende Temperatur gebracht. Eine einfache Berechnung ergiebt, dass das Wasser bei einer Leistung von 300 bis 400 Liter pro Stunde etwa 10 bis 15 Minuten in dem Kessel unter einem Dampfdruck von 0·5 Atm., entsprechend einer Temperatur von 110°, sich befinden muss. Die hierdurch erzielte Behandlung müsste also zur Sterilisation bei Weitem ausreichen, wenn nicht die oben beregten Circulationen vorhanden wären. Die schädlichen Wirkungen derselben werden nun aber aufgehoben dadurch, dass das Wasser noch die Schlange zu passiren hat, in die ausser durch die Eintrittsöffnung, welche an der heissesten Stelle des Kesselwassers, d. h. an seiner Oberfläche liegt, kein Tropfen gelangen kann. Am Austrittspunkt, am Ende der Schlange, befindet sich an leicht sichtbarer Stelle ein Thermometer, dessen Quecksilberkugel in das Wasser eintaucht. Dasselbe zeigte während der Versuche stets eine Temperatur von ca. 104°. Dies beweist, dass das Wasser auf dem ganzen Wege durch die Schlange eine höhere als diese Temperatur besessen haben muss, da es mit 110° in die Schlange eintrat. Zum Nachweis der obigen Ueberlegung wurden, wie unten weiter beschrieben werden wird, Versuche über die Höchstleistung des Kessels angestellt. Die aus demselben führende Rohrleitung gestattet nach ihrem Querschnitt eine Leistung von 600 Liter pro Stunde. Wie aus den Untersuchungen ersichtlich, wurde auch hierfür vollkommene Sterilisation des austretenden Wassers constatirt. Die durch Einschaltung des Thermometers hergestellte Controle des Sterilisationsprocesses ist eine erheblich bessere, als die durch ein Manometer am Kessel, da Druck und Temperatur des Dampfes bei Vorhandensein von Luft nicht correspondiren. Besonders werthvoll erscheint es, dass also selbst nahezu bei doppelter Leistung des Kessels derselbe mit vollkommener Sicherheit arbeitet. Die Schlange wurde nun derart construirt, dass, wenn der Kessel durch Abschrauben des Obertheiles geöffnet wird, die ganze Schlange in einzelnen Theilen aus den Siederohren entfernt und von event. Kesselstein gereinigt werden kann. Der am Boden des Kessels bei der Erwärmung des Wassers ausgeschiedene Schlamm wird durch kräftiges Durchpumpen mit der Speisepumpe (siehe weiter unten) herausgespült.

Die Construction des Kessels *K* ist der Firma Rietschel & Henneberg durch D.R.P. geschützt. Auch der Kühler *C* wurde aus verschiedenen Gründen einer Neuconstruction unterzogen. Derselbe ist in der jetzigen Gestalt ein aus 6 einzelnen Gliedern bestehender Gegenstromkühler. Diese Construction hat den Vortheil, eine äusserst bequeme constructive An-



ordnung des Kühlers am Wagen zu gestatten und ausserdem auch die Kühlfläche auf das Beste auszunutzen.

Auch der für Luftvermischung construirte Filter *F* ist durch D.R.P. geschützt. Er blieb im Grossen und Ganzen ungefähr derselbe, wie früher, ebenso wie die Einrichtung, die zur Sterilisation der Apparate vor Beginn des Betriebes diente.

Eine Beschreibung des Apparates folge nunmehr an Hand der beigegebenen Zeichnungen.

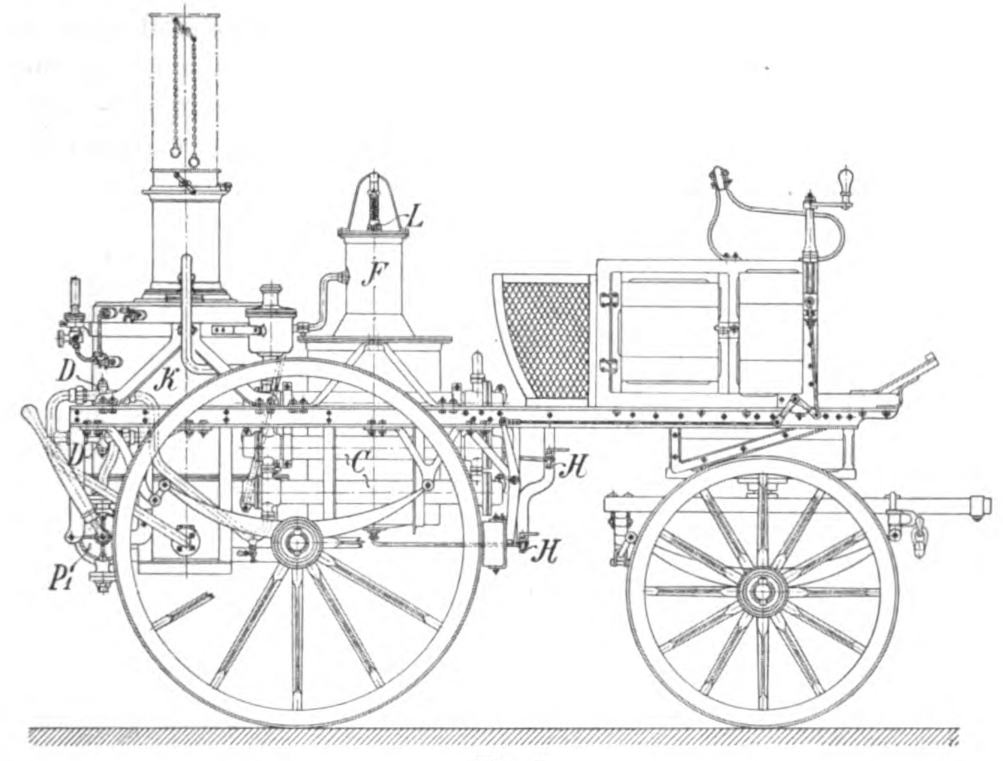


Fig. 3.

Zwei Flügelpumpen *P* und P_1 saugen das Wasser durch den Saugekorb *S* (Fig. 5), der gröbere Unreinigkeiten im Wasser von dem Apparat fern hält. Durch zweckmässige Anordnung von zwei Dreiwegehähnen *D D* mit entsprechenden Leitungen ist es ermöglicht, das von beiden Pumpen angesaugte Wasser nach Belieben in den Kessel *K* zwecks Sterilisation oder in den Kühler *C* zwecks Kühlung des eben keimfrei gemachten Wassers zu leiten.

Die Pumpe *P* soll nun bei normalem Betriebe als Kesselspeisepumpe nach dem Kessel geschaltet sein, Pumpe P_1 nach dem Kühler. Es ist nun zu unterscheiden zwischen dem Wasserweg des nachher als Trinkwasser abfliessenden Wassers und zwischen dem nur zu Kühlzwecken



benutzten Wasser. Das von der Pumpe *P* in den Kessel *K* beförderte Wasser tritt durch ein Rückschlagventil in den Kessel ein. Dieser ist bereits ausführlich oben beschrieben und nähere Details sind aus der Zeichnung ersichtlich. Heiss, luft- und keimfrei, aber noch durch mechanische Beimengungen verunreinigt, tritt das Wasser aus dem Kessel, unter der ständigen Controle eines Thermometers *T* am Austrittsstutzen des Kessels aus. Ein Ventil *V* ermöglicht Regelung der Ausflussmengen, die vom Dampfdruck aus dem Kessel in den Kühler *C* und von da aus weiterhin in den Filter *F* gedrückt werden. Der Kühler ist, wie gesagt, als einfacher Gegenstromkühler ausgebildet und mit seiner Kühlfläche so bemessen, dass eine Kühlung von 5° über die Eintrittstemperatur des Rohwassers erreicht wird. Er besteht aus 6 Gliedern, die zu je 3 rechts und links vom Filter angebracht sind. Durch 7 enge Rohre strömt das

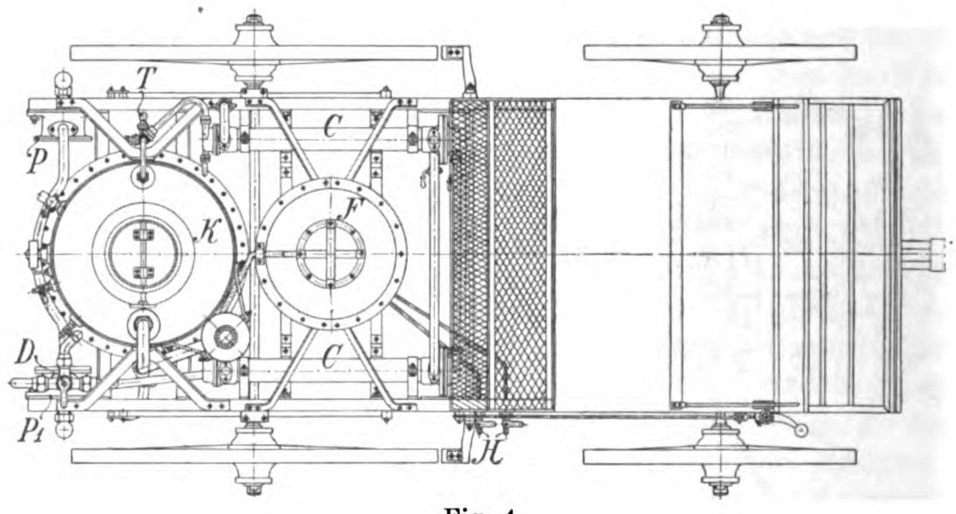


Fig. 4.

sterile Wasser und um dieselben durch das sie umgebende Mantelrohr das Kühlwasser, und zwar strömen Steril- und Kühlwasser einander entgegen. Nachdem das Wasser nun die 6 Glieder durchströmt hat, tritt es durch eine Brause in den Filter *F* ein, der neben dem eigentlichen Zweck der Befreiung des Wassers von gröberen suspendirten Stoffen auch noch die Belüftung desselben verfolgt, damit der vom Auskochen herrührende unangenehme Geschmack frisch abgekochten Wassers nach Möglichkeit verschwindet. Die Brause vertheilt das Wasser fein und giebt dem eintretenden Wasser eine grosse Oberfläche. Sie übt aber zugleich noch eine saugende Wirkung aus, so dass der schon durch die Absorption erzeugte Unterdruck im Obertheil des Filterkopfes noch vergrössert wird. Der so entstandene Unterdruck genügt, um das auf dem Filterkopf bebefindliche Luftventil *L* zu öffnen und die zur Belüftung nöthige Luft

einzulassen, die ihrerseits in dem ebenfalls im Filterkopf befindlichen Wattefilter von Staub und Keimen befreit wird. Diese Reinigung schliesst jede Gefahr einer neuerlichen Infection durch die in der Aussenluft enthaltenen Keime aus. An die Mischung mit Luft schliesst sich im unteren Theil des Filters die Filtration. Sie wird durch eine Schicht haselnussgrosser Knochenkohlestückchen bewirkt. Das langsam durchsickernde Wasser wird im Vorrathsbehälter des Filters gesammelt und nach Belieben als trinkbar durch die Hähne *H* abgezapft.

Das von der Pumpe P_1 geförderte Wasser strömt continuirlich durch den Gegenstromkühler und fliesst erwärmt wieder in das Entnahmegewässer zurück.

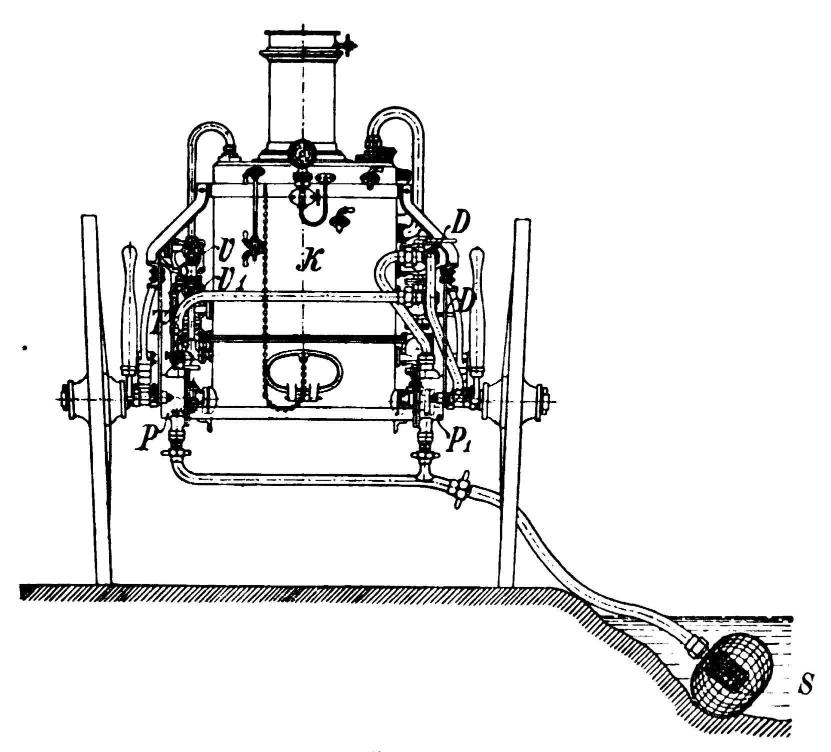


Fig. 5.

Die Sterilisation der Apparate und Leitungen wird vor Inbetriebsetzung bewirkt durch Oeffnen des Ventils V_1, welches veranlasst, dass der in reichlicher Menge vorhandene Kesseldampf das ganze vom Trinkwasser später durchströmte System durchstreicht. Durch Versuche ist festgestellt, dass vollkommene Sterilisation überall eingetreten ist, sobald Dampf etwa 5 Minuten lang aus den Zapfhähnen strömt.

Die Prüfung des Trinkwasserbereiters wurde mit Berliner Leitungswasser, das mit Vibrio Nordhafen, Cholera-, Typhus- und Ruhrbacillen inficirt worden war, sowie auch mit Wasser des Spandauer Schifffahrts-



canales unter Benutzung der von Schüder formulirten Methoden[1] angestellt.

Die Infection des Wassers erfolgte in der Art, dass ein mit ca. 80 Litern Wasser gefüllter Bottich mit je einer Agarcultur der genannten pathogenen Keime in Form einer unfiltrirten, wässerigen Aufschwemmung versetzt wurde. Bei den einzelnen Versuchen passirte der Inhalt von 2 bis 4 derartig inficirten Bottichen den Trinkwasserbereiter. Vorher war der letztere in allen seinen inneren Theilen in der bereits beschriebenen Weise mittels durchgeleiteten Dampfes desinficirt worden.

Zum Kühlen diente nicht inficirtes Berliner Leitungswasser von einer 9 bis 10° C. betragenden Temperatur.

Die Entnahme der Proben zum Nachweis der Sterilität geschah in Mengen von je 5 Litern in sterilisirten Kolben, sowohl direct an einem der Ausflusshähne für das sterilisirte Wasser oder als Durchschnittsprobe aus einem zweiten ebenfalls 80 Liter fassenden Gefässe, welches unter den Ausflusshähnen stand. Im Ganzen wurden jedes Mal vier solcher Proben à 5 Liter weiter geprüft, indem zunächst die ganze entnommene Menge (20 Liter) nach Zusatz von steriler Pepton-Kochsalzlösung bei 37° C. angereichert wurde. Zum Nachweis der etwa nicht abgetödteten Nordhafen- und Choleravibrionen diente alsdann die Ausführung der sogenannten „Cholerarothreaction“. Die benutzten Culturen waren vorher als kräftige Rothbildner festgestellt. — Um am Leben gebliebene Typhus- oder Ruhrbacillen aufzufinden, benutzten wir nach Anreicherung in erwähnter Weise den v. Drigalski-Conradi'schen[2] bezw. einen besonderen, im hiesigen Institut für Ruhrbacillen hergestellten Nährboden.[3]

Herr Ingenieur Vassel von der Firma Rietschel & Henneberg, der Constructeur des Apparates, war bei allen Versuchen zugegen und sorgte für die regelrechte Bedienung und Inbetriebhaltung desselben.

1. Versuch mit Vibrio Nordhafen.

Zwei Bottiche à 80 Liter, mit je einer Aufschwemmung von Agarcultur (unfiltrirt) inficirt.

Temperatur des zufliessenden inficirten Wassers 10°, des abfliessenden sterilisirten Anfangs 16°, später 14°.

Temperatur des Wassers am Thermometer im Apparat 102 bis 104°.

Leistung des Apparates: In der Stunde 300 Liter sterilisirtes Wasser.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 379 ff.

[2] Drigalski-Conradi, *Ebenda.* Bd. XXXIX. S. 283. — Die ausführliche Methode vgl. Schüder, a. a. O.

[3] *Veröffentl. auf dem Gebiete des Militärsanitätswesens.* 1902. Hft. 20. S. 89.



Entnommen und in oben angegebener Weise untersucht 20 Liter. Die Rothreaction blieb völlig aus, ein Beweis, dass weder die eingesäten Vibrionen, noch andere, etwa im angewandten Wasser vorhanden gewesene „rothbildende" Bakterien den Apparat lebend passirt hatten.

2. Versuch mit Choleravibrionen.

Angewandt 4 Agarculturen von Cholera, je eine auf 80 Liter, aufgeschwemmt und nicht filtrirt.

Temperatur des zufliessenden, inficirten Wassers 9° C., des abfliessenden sterilisirten 12° C.

Thermometer des Apparates zeigte 104 bis 105° C.

Leistung des Apparates pro Stunde 300 Liter steriles Wasser.

Entnommen und untersucht 20 Liter.

Selbst nach einer zweiten Anreicherung[1] war keine „Rothreaction" zu erzielen; demnach waren weder Cholera-, noch andere „Choleraroth" bildende Bakterien im Ablauf aus dem Apparat vorhanden.

3. Versuche mit Typhus.

a) Angewandt 2 Agarculturen, aufgeschwemmt und unfiltrirt, je eine auf 80 Liter Wasser.

Temperatur des inficirten, zufliessenden Wassers 9°, des abfliessenden, sterilisirten Wassers 12° C.

Thermometer am Apparat zeigte 99 bis 104°.

Leistung des Apparates 300 Liter sterilisirtes Wasser pro Stunde.

Entnommen und untersucht 20 Liter.

Anreicherungsdauer bis zu 48 Stunden.

Zwei Kolben à 5 Liter waren nach der Anreicherung vollkommen steril geblieben; dagegen kamen auf den Platten, welche aus den anderen beiden Kolben angelegt waren, Colonieen zur Entwickelung, die jedoch nicht aus Typhusbacillen bestanden. Jedenfalls handelte es sich um nachträgliche und zufällige Verunreinigungen bei der weiteren Verarbeitung der Proben, wie dies häufig nicht ganz zu vermeiden ist.

b) Angewandt 10 Agarculturen, je eine auf 80 Liter Wasser, aufgeschwemmt und nicht filtrirt.

Temperatur des inficirten, zufliessenden Wassers 9°, des abfliessenden sterilisirten 17°. Es wurde ohne Rücksicht auf die Abkühlung des Wassers die Leistungsfähigkeit des Apparates von 300 auf 360, dann auf 400 und schliesslich auf 600 Liter pro Stunde gesteigert.[2]

Thermometer am Apparate: 103 bis 104°.

Probeentnahme fand nach jeder Aenderung der Ausflussgeschwindigkeit statt.

Typhusbacillen konnten in keiner der Proben à 5 Liter nachgewiesen werden.

[1] Vgl. Schüder, a. a. O. S. 388 u. 389.

[2] Eine weitere Steigerung der Leistungsfähigkeit des Apparates war ausgeschlossen, weil der Querschnitt des das sterile Wasser liefernden Rohres dies nicht zuliess. Dieser Umstand verhindert in der Praxis einen zu forcirten Betrieb auf Kosten der Gründlichkeit der Sterilisation.



4. Versuche mit Ruhr.

Angewandt 2 Agarculturen, je eine auf 80 Liter, aufgeschwemmt und nicht filtrirt.

Temperatur des zufliessenden inficirten Wassers 9°, des abfliessenden sterilisirten 13°.

Thermometer am Apparat 101 bis 104°.

Leistung des Apparates 330 Liter in der Stunde.

Entnommen und untersucht 4 Kolben à 5 Liter.

Unter den 16 Platten, die nach Anreicherung mit Wasser aus den 4 Kolben ausgestrichen waren, fanden sich auf einer einzigen ganz vereinzelte Colonieen, unter welchen sich bei näherer Prüfung (Agglutination u. s. w.) auch Ruhrbacillen nachweisen liessen.

Der Versuch wurde wiederholt.

Angewandt 3 Agarculturen, je eine auf 80 Liter, aufgeschwemmt, nicht filtrirt.

Temperatur des zufliessenden, inficirten Wassers 9° C., des abfliessenden sterilisirten 11½° C.

Thermometer am Apparat: 103 bis 104° C.

Leistung des Apparates 320 Liter in der Stunde.

Entnommen und untersucht 4 Kolben à 5 Liter.

Auf 24 Platten nach zweimaliger Anreicherung fanden sich ganz vereinzelte Colonieen, darunter keine Ruhrbacillen. Hier handelte es sich sicherlich wieder um nachträgliche und zufällige Verunreinigungen der Platten.

Die Wiederholung des Versuches mit Ruhrbacillen bestätigt die Thatsachen, welche bei den vorhergehenden Prüfungen des Apparates mit den Vibrionen und Typhusbacillen festgestellt worden waren, dass nämlich unter den angewandten Bedingungen die Abtödtung der geprüften Bakterienarten mit dem Trinkwasserbereiter gelingt. Wir können daher wohl daraus, wie auch aus dem Ergebniss des noch zu schildernden Versuches mit dem stark verunreinigten Canalwasser und mit Rücksicht darauf, dass die Ruhrbacillen sich bisher als verhältnissmässig leicht zu vernichtende Mikroorganismen erwiesen haben, den Schluss ziehen, dass bei dem ersten Versuche mit Ruhr ein zufälliger und unabsichtlicher Versuchsfehler sich eingeschlichen haben musste, der das ungünstige Resultat bei demselben verschuldet hatte. Die Infection des einen der vier, die sterilisirten Proben enthaltenden Kolben mit Ruhrbacillen ist vermuthlich dadurch erfolgt, dass der die Kolben mit dem sterilisirten Wasser füllende Diener nachweislich vorher mit dem inficirten Wasser sich zu schaffen gemacht hatte. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, dass nur ein einziger Kolben Ruhrbacillen enthielt, die übrigen drei aber frei davon waren.

5. Versuch mit Wasser aus dem Spandauer Schifffahrtscanal.

Nachdem die vorher geschilderten Versuche gezeigt hatten, dass die für die Infection von Trinkwasser in erster Linie in Betracht kommenden pathogenen Keime durch den Trinkwasserbereiter in jedem Fall mit Sicherheit abgetödtet werden, kam es noch darauf an, auch an einem mit verschiedenen, zum Theil widerstandsfähigen und sporenhaltigen Mikroorganismen stark verunreinigten Wasser, wie solches mitunter für die praktischen Zwecke der vorübergehenden Wasserversorgung in Betracht kommen kann, die Leistungsfähigkeit des Apparates zu erproben.

Das Wasser des Spandauer Schifffahrtscanales enthält nach vielfach ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen mehrere Millionen Keime im Cubikcentimeter und eignet sich als ein mit menschlichen Abgängen vielfach verunreinigtes Wasser ganz besonders gut für Versuche dieser Art. Auf dem Canal war während des Versuches selbst ein lebhafter Schiffsverkehr mit Schleppdampfern und Kähnen, so dass namentlich in der Nähe des Ufers, wo der Saugekorb des Apparates versenkt war, ein stärkeres Aufrühren des Schlammes auf dem Grunde des Canales statt hatte. Durch alle diese Umstände waren für den Versuch die denkbar ungünstigsten Bedingungen geschaffen.

Der Versuch dauerte ununterbrochen weit über eine Stunde: die stündliche Leistung des Apparates betrug Anfangs 375, später 400 Liter pro Stunde.

Das Thermometer am Apparat zeigte 104°.

Von Zeit zu Zeit wurden Proben in Mengen von je 100 bis 150 ccm, im Ganzen 44 entnommen und von jeder einzelnen 10 ccm in grösseren Doppelschalen zu Gelatineplatten verarbeitet. Ausserdem wurden 3 Proben mit Peptonlösung behufs Anreicherung der etwa noch entwickelungsfähig gebliebenen Keime versetzt und 4 Tage lang bei 22° stehen gelassen. Diese Kolben und die Gelatineschalen wurden vom 2. bis zum 4. Tage täglich nachgesehen.

Von 44 Platten waren 41 steril geblieben; auf 3 Platten waren ganz vereinzelte Keime (bis zu 4 Colonieen) vorhanden. Die Kolben blieben klar und erwiesen sich auch bei der Prüfung mit dem Plattenverfahren als steril.

Dieser Versuch lehrt uns, dass man mittels des Trinkwasserbereiters im Stande ist, ein derartig beschaffenes Wasser, wie das benutzte, bis auf ganz vereinzelte, vielleicht besonders widerstandsfähig erscheinende Sporen zu sterilisiren. Bei dem Erhitzen des Wassers im Apparate muss zweifellos eine grosse Zahl selbst sporenhaltiger Bakterien vernichtet worden sein. Es ist jedoch auch nicht ausgeschlossen, dass die auf den 3 Platten zur Entwickelung gelangten wenigen Colonieen von Keimen herrühren, welche erst nachträglich beim Anlegen und täglichen Revidiren der Schalen auf die Gelatine gerathen sind, eine Vermuthung, die ihre Stütze noch darin findet, dass das Wasser in den drei angereicherten Kolben steril geblieben war.

Zu bemerken bleibt noch, dass das sterilisirte Canalwasser klar und weniger gefärbt war, als vor dem Passiren des Apparates.

Das Gesammtergebniss der Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass in erster Linie die für Trinkwasser in Betracht kommenden Krankheitserreger mit Sicherheit abgetödtet werden, dass aber auch ein mit Millionen von Keimen und Sporen verschiedenster Art verunreinigtes Wasser so gut wie steril wird. Ausserdem hat sich gezeigt, dass selbst bei doppelter Leistung des Apparates (600 Liter pro Stunde) die für praktische Zwecke in erster Linie zu berücksichtigenden Typhusbakterien mit Sicherheit vernichtet werden.

Die Forderung der absoluten Sterilisation, welche für den Apparat zur Bedingung gemacht ist, kann man als erfüllt betrachten, denn von den im Versuch mit dem Wasser aus dem Schifffahrtskanal vielleicht entwickelungsfähig gebliebenen einzelnen Sporen ist unbedenklich abzusehen, da dieselben erfahrungsgemäss für die Beurtheilung der Brauchbarkeit eines Trinkwassers nicht in Frage kommen.

Die Höchsttemperatur des gewonnenen Wassers überstieg bei normaler Leistung von 300 Liter pro Stunde nicht die geforderte Grenze von 5° C. über der Eintrittstemperatur; sie blieb sogar bis zu 2·5° C. darunter. Nur in den Versuchen, wo die Leistung über 300 Liter pro Stunde gesteigert wurde, waren die Temperaturunterschiede zwischen Roh- und Reinwasser grössere.

Die Reinigung des Wassers von erdigen und sonstigen Beimengungen wurde, wie es der Versuch mit dem Wasser des Schifffahrtscanales ergab, ebenfalls erreicht.

Den Bedingungen 5 u. 6 (S. 630) scheint nach unseren Beobachtungen bei den obigen Versuchen ebenfalls genügend Rechnung getragen zu sein.

Besondere Vortheile des Apparates scheinen uns noch darin zu liegen, dass derselbe jedes Mal vor seiner Inbetriebsetzung im Gegensatze zu anderen, auf dem gleichen Princip beruhenden Apparaten in seinen einzelnen Theilen mittels Dampf gründlich desinficirt werden kann, und dass selbst das zuerst abfliessende Wasser sicher sterilisirt ist. Ferner bietet die bereits erwähnte Unmöglichkeit, die Leistung des Apparates über ein bestimmtes Wasserquantum — nach unserem Versuche 600 Liter pro Stunde — zu steigern, die Sicherheit, dass keine übermässige Ausnutzung desselben stattfindet und dadurch die Sterilisation in Frage gestellt wird.



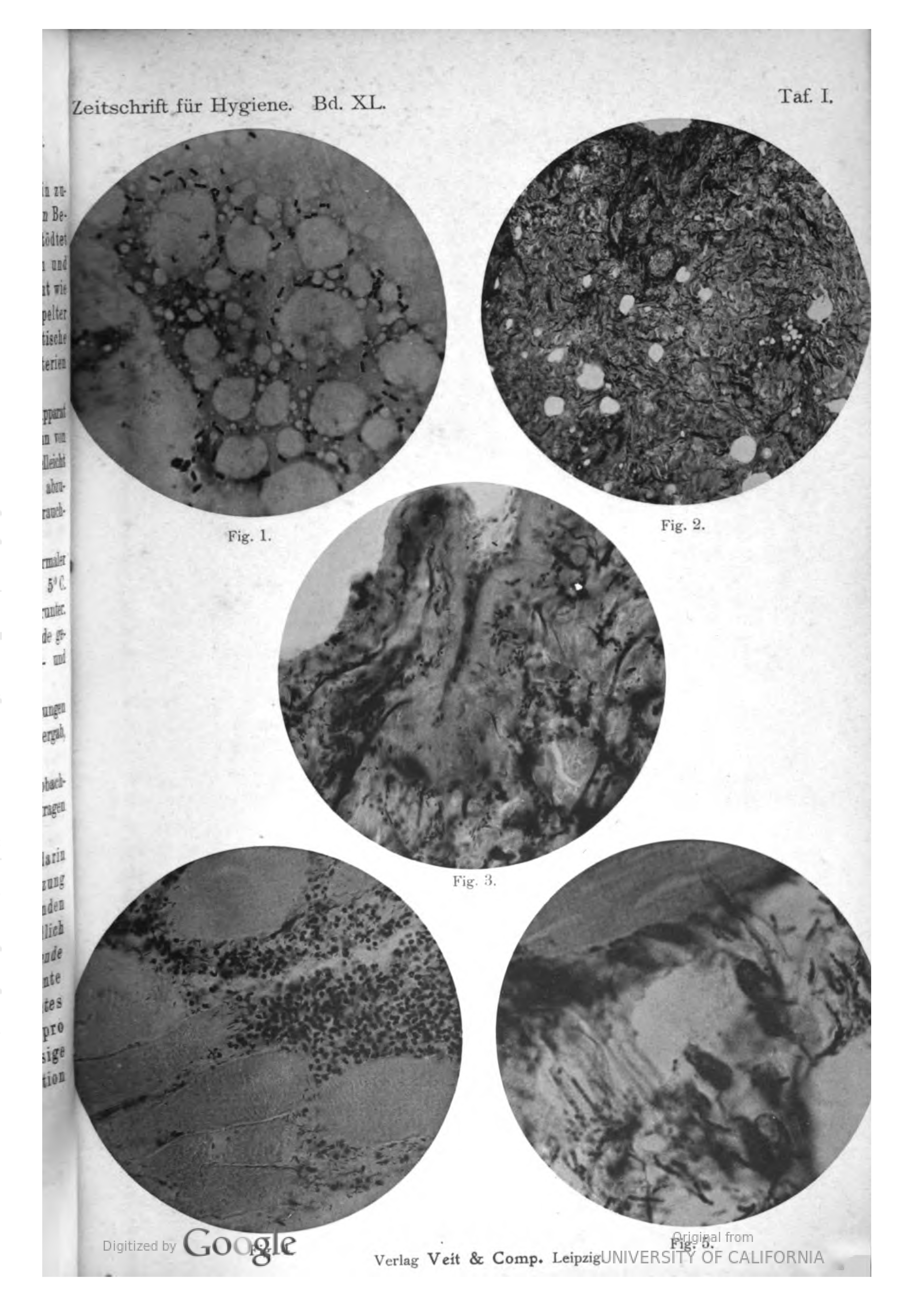


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Verlag Veit & Comp. Leipzig



Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 10.

Fig. 9.

Fig. 8.

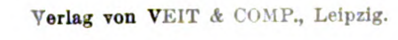
Verlag Veit & Comp. Leipzig.

Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

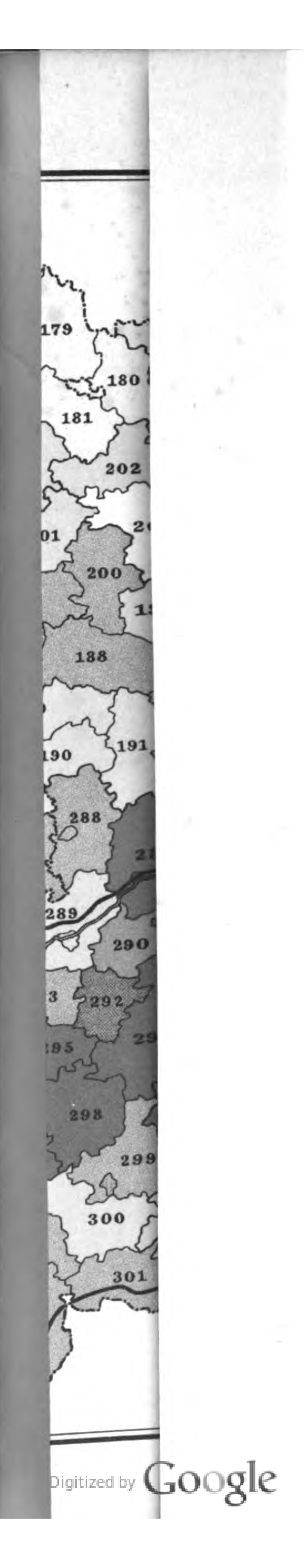
Fig. 4. Fig. 5. Fig. 6.

Fig. 7. Fig. 8. Fig. 9.

Fig. 10. Fig. 11. Fig. 12.


Verlag von VEIT & COMP., Leipzig.




179
180
181
202
200
188
190
191
288
289
290
292
298
299
300
301

